



Frugt, grøntsager og sundhed - Opdatering af vidensgrundlaget for mængdeanbefalingen 2002-2006

Hallund, Jesper; Dragsted, L. O.; Halkjær, J.; Madsen, C.; Ovesen, L.; Rasmussen, H. H.; Tetens, Inge; Tjønneland, A.; Trolle, Ellen

Publication date:
2007

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Hallund, J., Dragsted, L. O., Halkjær, J., Madsen, C., Ovesen, L., Rasmussen, H. H., Tetens, I., Tjønneland, A., & Trolle, E. (2007). *Frugt, grøntsager og sundhed - Opdatering af vidensgrundlaget for mængdeanbefalingen 2002-2006*. (1 ed.) DTU Fødevareinstituttet.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Frugt, grøntsager og sundhed

Opdatering af vidensgrundlaget for
mængdeanbefalingen 2002-2006



Frugt, grøntsager og sundhed

Opdatering af vidensgrundlaget for
mængdeanbefalingen
2002-2006

Udarbejdet af Fødevareinstituttet DTU

Jesper Hallund
Lars O. Dragsted
Jytte Halkjær
Charlotte Madsen
Lars Ovesen
Henrik Højgaard Rasmussen
Inge Tetens
Anne Tjønneland
Ellen Trolle

Fødevareinstituttet DTU
Afdeling for Ernæring

Frugt, grøntsager og sundhed

Opdatering af vidensgrundlaget for mængdeanbefalingen 2002-2006

Fruits, vegetables and health

An update of the scientific basis of the Danish recommendation (2002-2006)

1. udgave, oktober 2007

Copyright: Fødevareinstituttet DTU

ISBN: 978-87-92158-12-3

Rapporten findes i elektronisk form på adressen:

www.food.dtu.dk

Fødevareinstituttet

Danmarks Tekniske Universitet

Mørkhøj Bygade 19

DK-2860 Søborg

Tlf. +45 72 34 70 00

Fax +45 72 34 70 01

Indholdsfortegnelse

1 Forord	5
2 Kommissorium	6
3 Sammendrag og konklusioner	7
4 Summary and conclusions	9
5 Metode	11
5.1 Hvad er frugt - og hvad er grøntsager	11
6 Indtag af frugt og grønt	13
6.1 Bidrag af næringsstoffer fra frugt og grøntsager i den danske kost	14
7 Sundhedsmæssige virkningsmekanismer for frugt og grøntsager	16
7.1 Kostforsøg og biomarkører til bestemmelse af sundhedsmæssige virkninger	16
5.1.1 Design af kostforsøg med frugt og grønt	16
5.1.2 Biomarkører for virkningerne af frugt og grønt	17
7.2 Kontrollerede kostforsøg med frugt og/eller grøntsager	19
7.2.1 Kostforsøg med blandet frugt og grøntsager	19
7.2.2 Interventionsforsøg med grøntsager	25
7.2.3 Interventionsforsøg med frugter og bær	27
7.2.4 Interventionsforsøg med nødder og bælgrugter	28
7.3 Sammenfatning	28
5.4 Konklusion	29
8 Frugt og grøntsager i forebyggelse af sygdomme	34
8.1 Hjerte-kar-sygdomme	34
8.1.1 Total hjerte-kar-sygdom	34
8.1.2 Iskæmisk hjertesygdom	35
8.1.3 Cerebrovaskulær sygdom	36
8.1.4 Perifere karsygdomme	37
8.1.5 Konklusion om hjerte-kar-sygdomme	38
8.2 Kræft	43
8.2.1 Samlet kræftisiko	43
8.2.2 Kræft i mundhulen, svælg og spiserør	44
8.2.3 Kræft i mavesækken	45
8.2.4 Kræft i tyk- og endetarmen	46
8.2.5 Kræft i bugspytkirtlen	48
8.2.6 Lungekræft	49
8.2.7 Brystkræft	50
8.2.8 Kræft i æggestokkene	51
8.2.9 Prostatakræft	52
8.2.10 Kræft i nyren	53
8.2.11 Kræft i urinblæren	54
8.2.12 Konklusion om kræft	54

8.3 Overvægt og fedme	67
8.3.1 Konklusion om fedme	73
8.4 Diabetes	83
8.4.1 Konklusion om diabetes	84
8.5 Andre sygdomme	86
8.5.1 Ægte gigt (rheumatoid artrit).....	86
8.5.2 Grå stær (cataract)	86
8.5.3 Maculadegeneration	86
8.5.4 Demens og andre kognitive forstyrrelser	86
8.5.5 Galdesten	87
8.5.6 Astma.....	87
8.5.7 Konklusion for andre sygdomme	88
9 Mulige negative effekter ved indtaget af frugt og grøntsager	93
9.1 Allergi over for frugt og grøntsager	93
9.1.1 Prævalens.....	93
9.1.2 Pollen krydsreaktioner	94
9.1.3 Symptomer ved latex krydsreaktioner	95
9.1.4 Afhjælpning af symptomer ved allergi	96
9.1.5 Konklusion om allergi.....	96
9.2 Uønskede stoffer i frugt og grøntsager	96
9.2.1 Naturligt forekommende indholdsstoffer	97
9.2.2 Andre uønskede stoffer	98
9.2.3 Miljøforureninger.....	99
9.2.4 Toksiner fra mikroorganismer og svampe	99
9.2.5 Toksiske stoffer dannet under tilberedning	99
9.2.6 Konklusion om uønskede stoffer	100
10 Hyppigt stillede spørgsmål	101
11 Referencer	104

1 Forord

Med denne rapport er det videnskabelige grundlag for den danske mængdeanbefaling for frugt og grønt opdateret for anden gang. Den første rapport kom i 1998, og i 2002 blev grundlaget opdateret første gang, fordi der allerede den gang var publiceret resultater fra flere nye undersøgelser (Trolle *et al.*, 1998; Ovesen *et al.*, 2002). I 2006 blev Afdeling for Ernæring i Danmarks Fødevareforskning bedt om at opdatere viden igen. Det var organisationen bag 6 om dagen samarbejdet, som rettede henvendelse herom. Afdeling for Ernæring blev bedt om at vurdere, om de videnskabelige undersøgelser, der er publiceret siden sidste opdatering, giver anledning til at ændre på anbefalingerne, og om der er grundlag for mere specifikke anbefalinger.

Til dette arbejde nedsatte vi en arbejdsgruppe med følgende deltagere:

Jesper Hallund	Henrik Højgaard Rasmussen
Lars O. Dragsted	Inge Tetens
Jytte Halkjær	Anne Tjønneland
Charlotte Madsen	Ellen Trolle
Lars Ovesen	

Den løbende opdatering af viden om sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og sygdomsrisici sikrer, at der er et fagligt grundlag for at kvantificere kostrådet om frugt og grøntsager

Hermed en stor tak til alle medlemmer i arbejdsgruppen for værdifulde bidrag til rapporten. Derudover skal der sendes en tak for bidrag til rapportens kapitel om uønskede stoffer i frugt og grøntsager til Arne Büchert og Jens-Jørgen Larsen og deres medarbejdere i hhv. Afdeling for Fødevarekemi og Afdeling for Toksikologi og Risikovurderinger i Fødevareinstituttet DTU (tidligere Danmarks Fødevareforskning (og Fødevaredirektoratet)).

Ellen Trolle
Souschef, Afdeling for Ernæring
Fødevareinstituttet DTU
Oktober 2007

2 Kommissorium

Fødevaredirektoratet udgav i 1998 rapporten "Frugt og Grøntsager. Anbefalinger for indtagelse" (Trolle *et al.*, 1998). Rapporten konkluderede, at det daglige indtag af frugt og grøntsager burde øges op til 600 gram frugt og grøntsager, da en sådan mængde var forbundet med en lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom og en række vigtige kræftformer. Efterfølgende nedsatte Fødevaredirektoratet i 2002 en arbejdsgruppe med det formål at gennemgå resultater fra nye undersøgelser publiceret mellem 1997/98 og 2002 for at vurdere om den anbefalede mængde på 600 gram frugt og grøntsager skulle ændres. Rapporten "Frugt, grønt og helbred. Opdatering af vidensgrundlaget" bestyrkede sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og en lavere risiko for hjerte-kar-sygdom, mens man for flere kræftformer ikke kunne genfinde en så stærkt beskyttende effekt af en kost med et højt indhold af frugt og grøntsager (Ovesen *et al.*, 2002). Rapporten konkluderede, at der var videnskabeligt belæg for at fortsætte med at anbefale et dagligt indtag på 600 gram eller mere.

Siden 2002 er der publiceret resultater fra en række prospektive undersøgelser, specielt indenfor sammenhængen mellem frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft. På baggrund af den ny viden, der er tilvejebragt, nedsatte Danmarks Fødevareforskning¹ i foråret 2006 en arbejdsgruppe med det primære formål at vurdere:

- om resultaterne fra de nye undersøgelser giver anledning til at ændre anbefalingen om 600 gram frugt og grøntsager om dagen.

På baggrund af gennemgangen skulle arbejdsgruppen endvidere vurdere, om det er muligt at identificere enkelte fødevarer eller fødevarergrupper i relation til forebyggelse. Desuden skulle arbejdsgruppen vurdere, om enkelte fødevarer som nødder, tørret frugt og juice bør indgå i anbefalingen på lige fod med frugt og grøntsager.

¹ Danmarks Fødevareforskning blev etableret 1. januar 2004 ved en fusion af Institut for fødevaresikkerhed og ernæring i Fødevaredirektoratet med Dansk Veterinær Institut. Den 1. januar 2007 blev Danmarks Fødevareforskning fusioneret med Danmarks Tekniske Universitet (DTU) og Afdeling for Ernæring hører under det nydannede institut, Fødevareinstituttet DTU.

3 Sammendrag og konklusioner

Denne rapport er en opdatering af det videnskabelige grundlag for den danske mængdeanbefaling for frugt og grønt. Opdateringen bygger primært på prospektive undersøgelser publiceret siden 2002.

Resultater fra den danske nationale kostundersøgelse viser, at det daglige indtag af frugt og grønt i perioden 1995 – 2000-2002 er steget med 30 % for de 4-10 årige til ca. 360 g og med 40 % for 11-75 årige til ca. 385 g. Indtaget af frugt og grøntsager blandt børnene ser ud til at være stagneret i årene 2003-2004, mens der er tendens til fortsat stigning i indtaget blandt de 11-75 årige.

Undersøgelsen viser dog også, at det kun er ca. 15% af befolkningen over 10 år, der spiser den anbefalede mængde frugt og grønt på i alt 600 g om dagen, mens ca. 1/3 af børn i alderen 4-10 år spiser den anbefalede mængde for denne aldersgruppe på 400 g.

I næsten alle undersøgelser er der påvist en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager (sammen eller hver for sig), og risiko for alle former for hjerte-kar-sygdom.

Konklusionen fra den tidligere gennemgang er således uændret, og yderligere bestyrket: at højt indtag af frugt og grøntsager er ledsaget af nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom.

Generelt giver de nyeste undersøgelser af sammenhængen mellem kost og kræft ikke anledning til at ændre på det billede, som allerede tegnede sig ved den sidste opdatering i 2002, selvom de nyeste kohortestudier ikke viser konsistente sammenhænge mellem indtaget af frugt og grønt og udviklingen af kræftsygdomme. Opdateringen understreger dog, at der ikke findes evidens for en negativ effekt af frugt og grøntsager i relation til kræftsygdomme. De nyeste undersøgelser har således givet en større erkendelse af, at der kan være forskellige effekter af frugt og grøntsager på forskellige histologiske undergrupper af de enkelte kræftformer, og at andre livsstilsfaktorer kan have indflydelse på denne sammenhæng. Resultaterne peger i retning af, at specielt den gruppe af befolkningen med det laveste indtag har en øget risiko for at udvikle kræft, og at denne gruppe vil have størst mulighed for at opnå en beskyttende effekt ved at øge det daglige indtag af frugt og grøntsager.

Resultaterne af de nyere publicerede prospektive kohortestudier tyder ikke på, at frugt og grøntsager i sig selv nedsætter risikoen for udvikling af type 2 diabetes. Resultaterne må dog betragtes som foreløbige. Forebyggelse af overvægt, fedme og type 2 diabetes hviler på en kostomlægning, hvor en øget indtagelse af frugt og grøntsager har sin naturlige plads. Fra flere nyere prospektive kohortestudier, hvor der er undersøgt samtidige ændringer i frugt- og grøntindtag og vægt/fedmegrad, er der holdepunkter for, at en øget indtagelse af frugt og grøntsager hjælper med til at nedsætte indtaget af andre energitætte fødevarer og derved undgå en vægtøgning. Studier, der undersøger sammenhænge mellem frugt- og grøntindtaget målt ved baseline og den efterfølgende ændring i vægt, viser derimod langt mindre konsistente resultater. Enkelte undersøgelser tyder på, at juice ikke har de samme sammenhænge med vægtændringer som set for hele frugter, men der mangler flere studier til at belyse dette. På det foreliggende grundlag synes der ikke at være videnskabeligt grundlag for at ændre på de nuværende anbefalinger, der begrænser hvor meget juice bør udgøre. Der er stadig behov for flere undersøgelser, som specifikt kan belyse sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og udvikling af overvægt og fedme, såvel observerende studier, som interventionsundersøgelser.

Nogle undersøgelser indikerer, at frugt og grøntsager kan have betydning for udviklingen af en række andre sygdomme så som ægte gigt, grå stær, demens og andre kognitive forstyrrelser,

galdesten og astma. Der er dog ikke på nuværende tidspunkt publiceret tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at anbefale en kost med højt indhold af frugt og grøntsager for at nedsætte risikoen for disse sygdomme.

Frugt og grøntsager påvirker flere virkningsmekanismer for hjerte-kar-sygdom og kræft i gunstig retning, men der er ikke tilstrækkelig viden til at udpege bestemte indholdsstoffer i frugt og grøntsager som årsag til den sundhedsfremmende virkning. Samlet set er der belæg for, at risikomarkører for hjerte-kar-sygdomme, herunder blodtryk, plasma kolesterol og homocystein, kan påvirkes gavnligt gennem øget indtag af frugt og grøntsager, mens der er noget svagere evidens for påvirkning af markører med en mulig relation til kræftsygdomme. Frugt og grøntsager synes desuden at kunne modvirke oxidation af lipider og DNA, men betydningen af dette for sygdomsrisiko er ikke tilstrækkeligt kendt. Der er dog betydelig belæg for, at kostfibrene bærer en del af den gunstige virkning, og der er derfor grund til at lægge særlig vægt på frugt og grøntsager med et højt fiberindhold som fx traditionelle grove grøntsager (som gulerødder, pastinak, løg og kål) og begrænse valget af fiberreducerede, forarbejdede frugtprodukter som fx klar juice.

En stigende andel (5-10 %) af den voksne befolkning har overvejende mildere allergiske reaktioner, når de spiser en række frugter, grøntsager og nødder. Symptomerne vil ofte være tilstrækkeligt ubehagelige til at afholde de pågældende fra at spise disse madvarer i rå tilstand.

Gennemgangen af nye prospektive kohorteundersøgelser publiceret siden 2002 viser samlet, at der fortsat er belæg for at anbefale et dagligt indtag på 600 gram frugt og grøntsager eller mere. Jo større indtagelsen af frugt og grøntsager er, desto større er den sundhedsmæssige gevinst – også ved et indtag, der er større end de 600 gram. Anbefalingen er hovedsaglig baseret på en markant reduktion i sygdomsrisiko for hjerte-kar-sygdom ved en kost med et højt indhold af frugt og grøntsager, mens undersøgelserne publicerede efter 2002 for flere kræftformer ikke har givet belæg for så stærk en sammenhæng, som tidligere undersøgelser tydede på. Der er ikke tilstrækkelig grundlag for at fremhæve enkelte frugter eller grøntsager eller undergrupper af frugter og grøntsager i forhold til forebyggelse af hjerte-kar-sygdom, kræft eller andre sygdomme. For nødder er det sandsynligt, at et øget indtag kan medvirke til at nedsætte risikoen for iskæmisk hjertesygdom. Frugter og grøntsager må fortsat anses for sikre fødevarer med et lavt indhold af potentielt sundhedsskadelige stoffer, så et øget indtag i den anbefalede størrelsesorden giver ikke anledning til betænkeligheder. Det anbefales derfor fortsat, at indtaget af frugt og grøntsager varieres, således at kosten indeholder mange forskellige frugter og grøntsager.

4 Summary and conclusions

This report is an update of the scientific basis for the Danish quantitative recommendations of an intake of 600 g of fruits and vegetables. The update is primarily based on prospective studies published since 2002.

The results from the Danish national dietary survey show that the average daily intake of fruits and vegetables has increased 30% from 1995 to 2000-2002 for 4-10 years old children to an amount of about 360 g, and with 40% for the Danes 11-74 years of age to about 385 g. The intake among the children intake has apparently stagnated when comparing the intake of year 2003-2004 with 2000-2002, but the tendency for the 11-74 years old is a continued increase. However, the dietary survey shows that only about 15% of the population above 10 years of age consumes the recommended amount of 600 grams or more a day, whereas about 1/3 of children aged 4-10 years has intakes of 400 g or more.

Regarding cardiovascular diseases almost all the studies reviewed show a reverse relation between the intake of fruit and vegetables and the risk of all cardiovascular heart diseases. The conclusion from the 2002-report is still valid and confirms that a high intake of fruit and vegetables is associated with a reduced risk of cardiovascular diseases.

In general, the recent studies of the association between diet and cancer diseases do not change the conclusion from 2002 although the latest cohort studies do not show consistency in association between the intake of fruits and vegetables and the development of cancer. However, in the present review it is underlined that no evidence of a negative effect of fruits and vegetables in relation to cancer exists. From the studies it is realised that fruits and vegetables can affect various histological forms of cancer diseases in different ways, and other life style factors can influence too. The results indicate that the population group with the lowest intake of fruit and vegetables has the highest risk of developing cancer, and that this group has the best potential to lower the risk by increasing the daily intake of fruit and vegetables.

The recent prospective cohort studies do not suggest that fruits and vegetables per se reduce the risk of the development of diabetes type 2. These results must, however, be regarded as provisional. The prevention of overweight, obesity and diabetes type 2 implies changes in total diet, which comprises an increase in the intake of fruits and vegetables. Several prospective cohort studies investigating simultaneous changes in the intake of fruits and vegetables and degree of obesity suggest that an increase in the intake of fruits and vegetables concurrently contributes to the decrease of the intake of other and especially energy-dense foods and thereby may result in body weight maintenance and/or even prevent weight gain. Studies investigating associations between fruit and vegetable intake at baseline and the following weight changes show far from the same consistency in the results. A few studies show that intake of juice does not relate to weight changes in the same way as whole fruit, but more studies are needed to confirm this observation. The conclusion is that at the present time there is no scientific basis for changing the present recommendations, which limit the amount of juice within the recommended amount of 600 grams of fruits and vegetables. New observational and intervention studies are needed to specifically investigate the association between the intake of fruits and vegetables and the development of overweight and obesity.

A few studies indicate that fruits and vegetables may affect the development of selected other diseases such as gout (arthritis urica), cataract, senile dementia and other cognitive dysfunctions,

gallstone and asthma. However, at present, this review/report concludes that the scientific evidence is insufficient to recommend a diet with a high content of fruit and vegetables in connection with the risk of these diseases.

It has been shown convincingly that fruits and vegetables have an effect on several of the mechanism involved in development of cardiovascular and cancer diseases, but the evidence is insufficient to suggest that specific components of fruits and vegetables are responsible for the effect. There is good scientific evidence to conclude that cardiovascular disease risk markers, including blood pressure, plasma cholesterol, and homocysteine are beneficially affected by an increased intake of fruits and vegetables while the scientific evidence regarding markers of cancer is somewhat weaker. Fruits and vegetables seem to counteract oxidation of lipids and DNA, but how this may influence the risk of diseases is insufficiently known. However, considerable evidence exists that dietary fibre is part of the beneficial effects of fruit and vegetables which substantiate the importance of giving weight to the intake of fruits and vegetables high in dietary fibre and limit fibre reduced processed foods, such as clarified juice.

An increasing part (5-10%) of the adult population show - mainly light - allergic reactions to the intake of certain fruits, vegetables and nuts. Often the symptoms are so uncomfortable that it will keep the allergic persons from eating these foods uncooked.

Overall, the present review of the prospective cohort studies published since 2002 shows, that the recommended daily intake of fruits and vegetables of 600 g or more is still valid. The larger the intake of fruits and vegetables is, the larger the beneficial effect will be – also when intakes exceed 600 grams. This recommendation is mainly based on a convincing reduction of risk of cardiovascular diseases associated to a diet with a high content of fruits and vegetables, whereas the studies published since 2002 on several cancer diseases do not show the same strong association as previously reported. From the studies reviewed there is no basis to recommend specific fruits or vegetables nor specific groups of fruits or vegetables in relation to prevention of cardiovascular diseases, cancer or other diseases. An increased intake of nuts seems to reduce the risk of ischaemic heart disease.

Fruits and vegetables are still regarded as safe foods. The contents of components, which are potentially harmful to humans, is low and gives no reason for further consideration with regard to the recommended increased intake of fruits and vegetables. It is still recommended to vary the intake of fruits and vegetables to achieve the recommended intake.

5 Metode

Denne rapport gennemgår systematisk undersøgelser, der er publiceret i perioden fra sidste vidensopdatering i 2002 til december 2006 og beskriver sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for sygdom. Gennemgangen fokuserer primært på studier, hvor resultaterne i undersøgelserne omfatter hårde endpoints som sygdom eller død. Gennemgangens primære fokus er undersøgelser, hvor effektmålene er forekomsten på de mest almindelige sygdomme som hjerte-kar-sygdom, kræft, diabetes og fedme. For samtlige af disse sygdomme har tidligere undersøgelser beskrevet en sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og sygdomsrisiko. Andre sygdomme, herunder bl.a. ægte gigt, grå stær og demens, er dog medtaget i det omfang, der er publiceret undersøgelser indenfor området. Gennemgangen inkluderer undersøgelser, hvor indtaget af frugt og grøntsager er målt kvantitativt i form af enten hyppighed eller mængde. Desuden er medtaget undersøgelser, hvor indtaget af enkelte fødevarer eller fødevaregrupper indenfor gruppen af frugt og grøntsager er estimeret. Således er undersøgelser, hvor frugt og grøntsager indgår i et fælles kostmønster, ikke medtaget i gennemgangen, da disse undersøgelser ikke bidrager med information om effekten af et øget indtag af frugt og grøntsager per se. Gennemgangen inkluderer ligeledes ikke undersøgelser, hvor indholdsstoffer fra frugt og grøntsager, som fx vitamin C er målt, da indtaget af frugt og grøntsager i sådanne undersøgelser er den væsentlige kilde til indtaget og vurderes at være et bedre estimat. På samme måde ekskluderes undersøgelser, hvor biologiske markører, som fx blodets indhold af karotenioder, er brugt som markør for indtaget af frugt og grøntsager, da disse markører ikke nødvendigvis er et udtryk for indtaget af frugt og grøntsager.

Gennemgangen af undersøgelserne, som beskriver sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for sygdom, inkluderer kun prospektive undersøgelser, da disse er et bedre design i forhold til case-kontrol-undersøgelser, hvor der er stor risiko for, at personer med sygdom rapporterer deres indtag anderledes end raske personer. Der er kun medtaget prospektive undersøgelser, hvor antallet af cases overstiger 100, da dette er nødvendigt for at kunne vurdere sammenhænge mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for sygdom.

Den systematiske litteratursøgning refererer kun til de undersøgelser, som er gennemgået i kapitel 6, og undersøgelser hvor resultaterne i undersøgelserne omfatter hårde endpoints som sygdom eller død. Pubmed er anvendt som søgedatabase og søgeordene var *diet, fruit, vegetables* og *cohort, prospective, follow-up, meta, pooled* i kombination med enten *cancer* eller *cerebrovascular disorders, stroke, cardiovascular disease, myocardial ischemia, coronary disease* eller *obesity, weight, overweight* eller *diabetes*. Derudover blev søgningen suppleret med søgninger i referencelisterne i relevante undersøgelser og oversigtsartikler. Denne proces blev fortsat indtil ingen nye referencer dukkede op. Søgeprocessen sluttede primo 2007.

5.1 Hvad er frugt - og hvad er grøntsager

De to fødevaregrupper grøntsager og frugter omfatter spiselige planteprodukter. I daglig tale er det normalt ikke vanskeligt at adskille de to grupper. Men når man skal forsøge at definere hhv. grøntsager og frugter, må man erkende, at det ikke er helt entydige begreber. Frugter er et entydigt begreb i botanisk forstand, hvor frugten er dannet af den modne frugtknude og frugtbladene og populært sagt er bærer af plantens frø. Frugtens opgave er at sprede plantens frø og dermed øge plantens chance for at blive ført videre. Det, som vi til dagligt omtaler som frugt, er ofte også i botanisk forstand frugter. Grøntsager er derimod ikke et botanisk begreb, men i botanisk forstand er der tale om blade, stængler, rødder, frø eller frugter. Med til grøntsagerne hører derfor fx tomat, agurk og auberginer, som i botanisk forstand er frugter.

I den første rapport fra 1998 (Trolle *et al.*, 1998) hvor det videnskabelige grundlag for mængdeanbefalingen for frugt og grøntsager blev vurderet, blev det defineret, hvad der forstås ved frugt og grøntsager på følgende måde.

"Der er to praktisk anvendelige kriterier, som til dels kan skille frugter og grøntsager: anvendelsesmåde i kosten og smag. Grøntsager anvendes oftest som tilbehør til varm mad, enten varmebehandlet på en eller anden måde eller som salat eller råkost, mens frugt oftest spises som mellemmåltid eller som dessert, frisk eller fx som grød, eller i kager. Frugt har ofte i sig selv en sød og syrlig smag, eller også tilføres den søde smag i form af sukker.

Grøntsager derimod tilføres salt og/eller eddike, måske sammen med sukker. Men heller ikke dette er entydigt. Æbler, ananas og rosiner hører til frugtgruppen, men anvendes både i varme sammenkogte retter og i salater, hvor vi ellers typisk bruger grøntsager. Citron hører til citrusfrugterne, men anvendes også som grøntsag. Squash og gulerødder er grøntsager, men anvendes også i kager og i marmelade."

Også når det gælder bær afviger daglig sprogbrug fra botaniske definitioner. Således er bær i botanisk forstand en kødet frugt, der indeholder plantens frø. Tomat og solbær er botanisk set bær, mens fx kirsebær hører til stenfrugterne, som er frugter der består af to lag: yderst et lag af blødt frugtkød og inderst en hård skal, der indeholder typisk et til to frø. Det er dog ikke noget praktisk problem, fordi både bær og nødder hører med til gruppen af frugter.

Med til gruppen af grøntsager hører botanisk set forskellige rødder, stængelknolde, stængler, blade, blomster, frø og frugter. Grøntsager kan opdeles i fine og grove grøntsager. Til de fine grøntsager hører fx tomat, agurk, peberfrugt og squash samt forskellige bladgrøntsager fx salat, bladselleri og spinat. De fine grøntsager indeholder som regel max 1,5 g kostfibre pr. 100 g. Til de grove grøntsager hører fx rodfrugterne gulerod, rødbede, selleri, persillerod og pastinak samt forskellige typer af kål fx broccoli, blomkål, rosenkål, spidskål, hvidkål, rødkål og grønkål. Desuden hører forskellige bælgfrugter, fx ærter og bønner, også til de grove grøntsager, som typisk indeholder 2-6 g kostfiber pr. 100 g (Veterinær- og Fødevarerdirektoratet, 1997).

6 Indtag af frugt og grønt

Indtag af frugt og grøntsager i den danske befolkning er steget siden mængdeanbefalingen for frugt og grøntsager blev offentliggjort i 1998. Det viste resultater fra den nationale kostundersøgelse allerede i den første opdatering af vidensgrundlaget i 2002 (Ovesen *et al.*, 2002). Siden er datagrundlaget for indtaget i 2000-2002 blevet større, og disse kan nu suppleres med data fra 2003-2004.

Af tabel 4.1 fremgår, at det samlede indtag af frugt, grøntsager og juice er øget fra 1995 til 2000-2002 fra 280 g pr. dag til 364 g pr. dag blandt 4-10-årige, mens indtaget er øget fra 279 g pr. dag til 391 g pr. dag blandt 11-75-årige. Indtaget for de 11-75 årige er således steget med ca. 40% i den pågældende periode. For begge aldersgrupper er indtaget af frugt øget mere end indtag af grøntsager, og indtaget af grøntsager er øget mere blandt de 11-75 årige end blandt de 4-10 årige børn. Tallene for 2003-2004, som bygger på et færre antal personer end tallene fra 1995 og 2000-2002, tyder på en stagnation i børnenes indtag, mens der er tendens til en fortsat forøgelse af det gennemsnitlige indtag blandt de 11-75 årige.

Tabel 4.1: Dagligt indtag af frugt, grøntsager og juice¹ for personer i alderen 4-10 år og 11-75 år. Data fra den nationale kostundersøgelse.

År	1995 ²		2000-2002		2003-2004	
Alder	4-10 år	11-75 år	4-10 år	11-75 år	4-10 år	11-75 år
Antal	649	2080	570	3558	213	1517
Grøntsager, g/dag	93	116	125	159	120	164
Frugt, g/dag	117	114	188	188	185	199
Juice, g/dag	70	49	47	40	48	41
Ialt, g/dag	280	279	360	387	354	404

¹ Indtaget af juice er i 2000-2004 data justeret så hver person max tæller 100g juice.

² (Fagt *et al.*, 2004)

Som beskrevet i 2002-opdateringen af vidensgrundlaget spiser de 11-75-årige primært mere æble, pære og banan. Det ser ligeledes ud til, at det fortsat navnlig er de mere vandholdige typer grøntsager som agurk, tomat og salat, der er øget, mens indtaget af mere fiberrige grøntsager som kål, gulerødder, løg, porrer og ærter er steget knapt så meget. Danskerne ser således ud til at spise mere salat end tidligere, men har tilsyneladende sværere ved at øge indtaget af grøntsager, som spises dampede, kogte eller tilberedte på anden måde.

Med udgangspunkt i en aldersopdeling som i tabel 4.1, viser tabel 4.2, hvor mange, der spiser en given mængde frugt og grøntsager eller mere. I tabellen er data for juice beregnet til højst 100 g for deltagere, der har et juiceindtag over 100 g. Det øgede indtag af frugt og grøntsager har betydet, at andelen af de 11-75-årige, som spiser de anbefalede 600 g, er øget til 14% i 2000-2002 mod 3% i 1995. Dette fremgår af tabel 2, som også viser at andelen af de 4-10 årige, som spiser de for børnene anbefalede 400 g eller mere er steget fra 10 til 33%. Tallene i tabel 2 tyder desuden på, at det ikke kun er personer, der i forvejen spiser meget frugt og grøntsager, der har øget indtaget yderligere, men at der er tale om en generel forøgelse i befolkningen. Det ses således, at andelen af 11-75 årige med et lavt indtag (under 200 g) er faldet fra 42% i 1995 til 18% i 2000-2002, og for børnene (4-10 år) de tilsvarende tal hhv. 45% i 1995 og 15% i 2000-2002. Tallene fra 2003-2004 tyder dog på, at udviklingen er stagneret for børnenes vedkommende, mens der er tendens til en fortsat stigning for de 11-75 årige i andelen, der lever op til anbefalingen.

Tabel 4.2: Den procentvise andel af personer i alderen 4-10 år og 11-75 år, der spiser en given mængde frugt, grøntsager og juice¹ pr. dag eller mere. Data fra den nationale kostundersøgelse.

Alder År	1995	4-10 år 2000-2002	2003-2004	1995	11-75 år 2000-2002	2003-2004
100 g	88	99	99	89	96	96
200 g	55	85	85	58	82	83
300 g	24	62	61	31	60	64
400 g	10	33	32	15	40	44
500 g	4	17	15	7	24	27
600 g	2	8	8	3	14	16
700 g	1	4	3	1	8	9
800 g	0	1	1	0	5	6
900 g	0	0	1	0	3	4
1000 g	0	0	0	0	2	2

¹ Indtaget af juice er i 2000-2004 data justeret så hver person max tæller 100g juice.

Konklusionen fra 2002-opdateringen er derfor fortsat gældende, nemlig at "Stigningen i indtaget af frugt og grøntsager er således markant, og kan sandsynligvis tilskrives udformningen af mængdeanbefalingen og de tiltag, der er taget siden, for at udbrede kendskabet til budskabet 6 om dagen og for at gøre det lettere at spise mere frugt og grøntsager. Til trods for stigningen viser tallene dog også, at det fortsat er en lille del af befolkningen, der spiser den anbefalede mængde frugt og grønt".

Indtag af frugt og grøntsager blandt børnene ser ud til at være stagneret i årene 2003-2004, mens der fortsat er tendens til stigning i indtaget blandt de 11-75 årige.

6.1 Bidrag af næringsstoffer fra frugt og grøntsager i den danske kost

Frugt og grøntsager er først og fremmest gode kilder til en række næringsstoffer i den danske kost. I tabel 4.3 ses, hvor stor en procentdel af det gennemsnitlige indtag af en række næringsstoffer samt af energi, der stammer fra hhv. grøntsager (uden kartofler) og frugt (inkl. juice).

Tabel 4.3: Bidrag fra grøntsager (ekskl. kartofler) og frugt (inkl. juice) til gennemsnitskostens indhold af energi og næringsstoffer. Procentdel af det samlede gennemsnitlige indtag. Baseret på den nationale kostundersøgelse 2000-2002. Ved beregningerne er der korrigeret for tab ved madens tilberedning. Modificeret efter (Lyhne *et al.*, 2005).

Næringsstof	Grøntsager	Frugt
Energi	4%	8%
Protein	3%	3%
Fedt	3%	2%
Kulhydrat	4%	15%
Tilsat sukker	2%	21%
Kostfiber	17%	18%
Vitamin A	29%	2%
Beta-karoten	89%	7%
Vitamin E	15%	20%
Thiamin	8%	8%
Riboflavin	4%	4%
Niacin	5%	4%
Vitamin B6	8%	13%
Folat	24%	15%
Vitamin C	26%	48%
Calcium	4%	3%
Fosfor	5%	4%
Magnesium	7%	9%
Jern	7%	6%
Zink	4%	2%
Jod	1%	1%
Selen	3%	2%
Kalium	13%	13%

Grøntsager og frugt bidrager med tilsammen 12% af energien. Sammenlignet hermed bidrager disse to fødevaregrupper med relativt mere end de øvrige fødevaregrupper til indtaget af kulhydrat (15%), kostfiber (18%), vitamin A (31%), beta-karoten (96%), vitamin E (18%), thiamin (16%) vitamin B6 (21%), folat (39%), vitamin C (74%), magnesium (16%), jern (13%) og kalium (26%).

Fedtindholdet i frugt og grøntsager er lavt, bidraget hertil udgør kun 5%. Bidraget af tilsat sukker er relativt højt, idet det udgør 23%. Det skyldes, at gruppen af frugt i denne opgørelse også indeholder forarbejdede frugtprodukter som marmelade, saftkoncentrater og juice.

Der er stor variation i indholdet af forskellige næringsstoffer i de forskellige typer af frugt og grønt. Dette blev vist i en tabel i rapporten fra 1998. Fx er en portion gulerod den bedste kilde til beta-karoten (og dermed vitamin A), men ikke til fx vitamin C. Broccoli og blomkål er gode kilder til både vitamin C og folat, og bidrager faktisk også pænt til en række af de øvrige næringsstoffer. Grønne ærter er en god kilde til kostfiber, det er hovedsalat og agurk ikke.

Alene ud fra næringsstofbidraget fra frugt og grøntsager er det således velbegrundet, at frugt og grøntsager har en fremtrædende plads i de danske kostråd (Astrup *et al.*, 2005). Det gælder, som i 1998, at der således er god grund til fortsat at fremhæve kostrådet om at variere mellem forskellige slags grøntsager og frugter.

Der er grund til at fremhæve, at hvis kosten skal leve op til anbefalingerne for kostfiber, så må en større del end i dag bestå af de grove grøntsager. Beregninger, der har taget udgangspunkt i kostundersøgel sesdata og næringsstofanbefalingerne samt kostrådene, viser, at hvis halvdelen af den anbefalede mængde cerealier består af fuldkornsprodukter og halvdelen af den anbefalede mængde frugt og grøntsager består af grøntsager, så skal mindst halvdelen af grøntsagerne høre til typen af grove grøntsager.

7 Sundhedsmæssige virkningsmekanismer for frugt og grøntsager

Som det fremgår af de tidligere rapporter i denne serie, er der godt belæg for, at et øget indtag af frugt og grøntsager fremmer sundheden i befolkningen, og giver nedsat risiko for kroniske sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom og nogle former for kræft. Årsagerne til disse sygdomme er meget forskellige, og det er derfor sandsynligt, at frugt og grøntsager kan have flere forskellige virkninger, der påvirker risikoen. Dette kan være forårsaget af de mange forskellige indholdsstoffer, der kan være i frugter og grøntsager. Denne forklaring har der været lagt vægt på i de tidligere rapporter (Trolle *et al.*, 1998, Ovesen *et al.*, 2002). Det kan også være strukturelle komponenter i plantematerialet, der virker indirekte, fx ved at påvirke miljøet i mave-tarmkanalen, herunder udskillelsen af giftstoffer eller vedligeholdelsen af en gunstig flora. Det vides endnu ikke, hvad der er de vigtigste forebyggende komponenter i frugt og grøntsager, eller hvordan de virker. Det er værd at bemærke, at virkningerne er påvist i undersøgelser fra mange forskellige lande med forskellige madkulturer, og dette kunne pege på, at ret almindeligt forekommende komponenter bærer virkningerne. Der er gennemført et meget stort antal forsøg med enkelte frugter og grøntsager både i dyreforsøg og i mennesker for at komme nærmere en forklaring, ligesom mange planteindholdsstoffer er isoleret og undersøgt såvel i cellekulturer og dyreforsøg som i mennesker.

Undersøgelserne af enkeltstoffer fra planter har vist, at rigtig mange planteindholdsstoffer har virkninger, der kunne bidrage til den forebyggende effekt. I dyreforsøg er stofferne ofte undersøgt i doser, der er meget højere, end vi kan få fra kosten, og det er ikke muligt at konkludere ud fra sådanne undersøgelser, at de samme virkninger ville optræde hos mennesker efter et normalt indtag af frugt og grøntsager. Ligesom i det nyeste udkast til EU-lovgivning indenfor sundhedsanprisninger af fødevarer, der især lægger vægt på kontrollerede humane kostforsøg som baggrund for autoritative konklusioner om fysiologiske eller sundhedsmæssige virkninger, er der i nærværende kapitel lagt vægt på denne type af undersøgelser.

7.1 Kostforsøg og biomarkører til bestemmelse af sundhedsmæssige virkninger

Der er flere forudsætninger, der skal være opfyldt, for at man skal kunne drage konklusioner om langsigtede sundhedsmæssige virkninger af frugt og grøntsager ud fra kontrollerede kostforsøg med mennesker.

En forudsætning er, at de langsigtede virkninger har sin rod i mere kortvarige virkninger af en kost med højt indhold af frugt og grøntsager. Kontrollerede kostforsøg er nemlig typisk af kort varighed, fra dage til måneder. Da de frivillige forsøgspersoner naturligvis er forskellige både genetisk og med hensyn til personlige vaner, er det meget afgørende, hvor velkontrolleret undersøgelsen er. De tidlige biokemiske eller fysiologiske ændringer, der kan måles på, skal også vise sig hurtigt, og de skal gerne være relateret til en bestemt mekanisme eller have en kendt relation til sygdomsforebyggelse. Design af de kostundersøgelser, der er gennemført med frugt og grøntsager, samt valget af biomarkører er derfor afgørende for fortolkningen. I det følgende er der en kort status over dette område, der har været i hastig udvikling gennem de senere år.

5.1.1 Design af kostforsøg med frugt og grønt

Enkelte undersøgelser er rent observationelle *tværsnitsundersøgelser*, og de er generelt ikke egnede til at sammenknytte årsag og virkning. Mange undersøgelser gennemføres i et *parallelt* design, dvs. kontrolgruppen og frugt/grøntsags-gruppen får deres kost igennem samme periode, hvorefter der måles. Tilfældige variationer mellem personer kan påvirke resultaterne, selvom

man i et vist omfang kan kompensere for dette ved at måle på forskelle fra før til efter kosten er ændret hos hver enkelt deltager. Det er bedst, hvis hver person er sin egen kontrol og skal igennem begge kosttyper. Her er det et problem, hvis undersøgelsen gennemføres *sekventielt*, så alle først får den ene kost, derpå den anden. Der er talrige eksempler på, at kliniske målinger fluktuerer over tid, og alene det at deltage i en undersøgelse med ændret kost kan ændre følsomme markører (Chen *et al.*, 1999; Young *et al.*, 2000; Young *et al.*, 2002). Bedst er det derfor, hvis der gennemføres et *overkrydsningsforsøg*, hvor halvdelen af forsøgspersonerne får den ene kost først og den anden bagefter, mens den anden halvdel følger den modsatte rækkefølge. Endelig er det væsentligt, at kosten er velkontrolleret, dvs. at alle måltider udleveres igennem hele perioden. Dette er imidlertid ikke almindeligt, da det er dyrt, og graden af kostkontrol varierer derfor betydeligt mellem undersøgelserne. Tilsammen betyder disse designforskelle, at der er stor forskel på kvaliteten af undersøgelserne, og et lille fuldt kontrolleret, blindet overkrydsningsforsøg kan have større vægt end en stor, men dårligt kontrolleret, sekventiel undersøgelse.

5.1.2 Biomarkører for virkningerne af frugt og grønt

Det er en forudsætning for fortolkningen af kostundersøgelserne, at de virkninger, man måler på, har en kendt sammenhæng med sundhed, hvilket i dette tilfælde vil sige sygdomsforebyggelse. De skal altså være markører for sundhed eller sygdomsrisiko. De fleste biomarkører er designet til en bestemt hypotese om virkningsmekanismer og deres relation til sundhed. De kan f. eks. være markører for antioxidation, inflammation eller ændret tarmmiljø, men i de fleste tilfælde har man ikke viden om, at sådanne forandringer på langt sigt er knyttet til sygdomsforebyggelse. Det er derfor vigtigt at undgå overfortolkning af resultaterne, indtil der er gennemført de nødvendige undersøgelser, der kan belyse sammenhænge mellem tidlige markører og sygdomsrisiko. Det er på den anden side meget vigtigt at identificere tidlige forandringer, der egner sig som markører, for at komme nærmere en forklaring på den sundhedsforebyggende virkning af frugt og grøntsager.

Valget af markører hviler på hypoteser om deres sammenhæng med sygelighed. For frugt og grøntsager er det især hjerte-kar-sygdom og kræft, men også markører med en mulig relation til knogleopbygning, diabetes og inflammatoriske sygdomme er repræsenteret. Mange af markørerne blev vurderet med hensyn til såvel analytisk validitet som prognostisk validitet, bl.a. som led i EU-projektet Passclaim.

For hjerte-kar-sygdom regnes øget total-kolesterol og LDL-kolesterol, og øget blodtryk af de fleste som valide risikomarkører, især hvis de ses sammen (Mensink *et al.*, 2003). Sammenhængen mellem hjerte-kar-sygdom og sænket HDL kolesterol, øget niveau af triacylglyceroler og øget plasma homocystein er mere kompliceret, men de regnes også af mange for uafhængige, valide risikomarkører. Antioxidative markører er ikke undersøgt for deres prognostiske værdi, og en nedgang i lipidoxidation (over)fortolkes ofte som risikomarkører for hjertesygdom. Aktivisering af blodplader og måling af visse cytokiner eller thromboxaner er knyttet til inflammation af karvæggene og menes at være mekanistisk relateret til risiko for hjerte-kar-sygdom, men metoderne er ikke anerkendt som selvstændige risikomarkører.

For diabetes regnes især faste blodglukose og insulinfølsomhed for gode markører, mens der endnu ikke er fuld enighed om frie fedtsyrer og C-reaktivt protein som selvstændige risikomarkører. Oxidative skader er også knyttet til diabetes, her er det især skader på lipider, der er beskrevet, men de eksisterende markører er ikke gyldige risikomarkører for diabetes. Med beskrivelsen af "det metaboliske syndrom", der omfatter såvel lav insulinfølsomhed som øget LDL-kolesterol, sænket HDL-kolesterol, abdominal fedtaflejring, øget blodtryk og forøgede inflammatoriske markører, er der opstået en samlet teori, der knytter flere prognostiske markører til sygelighed og samtidig knytter

flere af 'velfærdssygdommene' sammen, herunder overvægt/fedme, diabetes, hjerte-kar-sygdom og muligvis visse kræftformer.

For kræft findes endnu ikke kendte tidlige markører, bortset fra cytogenetiske ændringer (kromosomforandringer i hvide blodceller), der er sikkert knyttet til øget risiko på populationsniveau. Den såkaldte kometmetode, der måler DNA-brud i fx hvide blodceller, er i sin grundform nært beslægtet med disse metoder, men er ikke endnu valideret i sig selv. Markører for antioxidation er ikke undersøgt for en eventuel sammenhæng med kræftisiko. Det er især en nedgang i oxidative skader på DNA, der kunne forventes at have sammenhæng med kræft.

Markører for forsvarsenzymer er en anden gruppe markører, der teoretisk er forbundet til øget kræftisiko. Nogle af enzymerne er enzymatiske antioxidanter. Glutathionperoxidase type 1 er sådan et antioxiderende enzym, og det er associeret til lavere risiko for bryst- og lungekræft i nogle undersøgelser. Et højt aktivitetsniveau af glutathionperoxidase type 1 eller den mest aktive polymorfe form af enzymet har været anvendt som markør, men kan ikke kaldes en prognostisk markør. Ligeledes er en række fremmedstofmetaboliserende enzymer knyttet til kræftisiko. Det dyreeksperimentelle grundlag for dette er solidt, men kompleksiteten af de faktorer, der fører til kræft hos mennesker har indtil videre ført til, at der ikke kan anvises en markør af denne type. Især har fase 1 enzymer (cytokrom P-450) en kompliceret interaktion med kost- og miljøfaktorer i kræftsammenhæng, mens fase 2 enzymer (konjugerende enzymer) har en mere enkel association, og danner grundlag for udvikling af kemopræventiv medicin. Induktion af fase 2 enzymer anses derfor i almindelighed som kræftbeskyttende, men der mangler stadig gode valideringsundersøgelser foretaget i mennesker.

Antioxidative effekter. Nedenfor er en mere detaljeret gennemgang af de antioxidative biomarkører, da et flertal af undersøgelserne med frugt- og grøntintervention har rettet sig primært mod dem. Antioxidative effekter undersøges ved analyse af blod- og urinprøver med en række forskellige biomarkører. Blandt de vigtigste er markører for skader på de molekyler, der udgør nogle af kroppens vigtige byggesten (fedt, protein og DNA), samt markører for tilstedeværelse af antioxidanter, herunder enzymer med antioxiderende virkning. Biomarkørerne for fedtoxidation omfatter måling af nedbrydningsprodukter, bl.a. malondialdehyd (MDA) og isoprostaner. Blandt disse markører regnes især isoprostanmålinger for følsomme og valide i den forstand, at de reelt afspejler oxidativ skade. MDA regnes for så uspecifik, at nogle videnskabelige tidsskrifter slet ikke vil offentliggøre resultater med metoden (Verhagen *et al.*, 2003). Biomarkørerne for proteinoxidation omfatter især måling af carbonyler med mere eller mindre specifikke metoder. Fortolkningen af metoderne er stadig kontroversiel, især er måling af total carbonyler meget ufølsom. Biomarkørerne for oxidativ skade på DNA omfatter en variant af den såkaldte kometmetode, samt måling af 8-oxo-deoxyguanosin (8-O-dG) i hvide blodceller eller i urin. Blandt disse regnes kometmetoden og urinmåling af 8-O-dG for valide, men ingen af dem er særlig følsomme, så undersøgelsesmaterialet skal gerne omfatte 50-100 personer for at man kan regne med resultatet. Så store undersøgelser er der kun meget få af. Blandt statusmarkører for antioxidanter er målinger af vitamin C og E samt af karotener og flavonoider ofte anvendt, men de er på samme tid markører for indtag af fødevarer med et højt indhold af disse stoffer, herunder frugt og grøntsager, så de kan næppe i sig selv regnes for effekter. Blandt mere uafhængige markører er vores egne (endogene) antioxidanter. Hertil hører glutathion, der er en antioxidant, vi selv producerer og også forholdet mellem oxideret og reduceret glutathion. Desuden hører målinger af aktivitet eller genekspression af enzymer, der virker antioxiderende med her. Målingerne af de fleste af disse statusmarkører er følsomme og valide. Yderligere en gruppe statusmarkører er mål for såkaldt "antioxidativ kapacitet", og omfatter en blodprøves evne til at modstå et udefra tilført oxidativt stress. Mest kendt er TEAC (trolox equivalent antioxidative capacity) og FRAP (ferric reducing ability of plasma), der

er rettet mod den antioxidative kapacitet i vandfasen og ex vivo LDL-oxidation, der er rettet mod lipoproteinerne i plasma eller serum. Ligeledes anvendes ex vivo oxidativt stress ofte i kombination med kometmetoden på DNA. Der er således udviklet et meget stort antal af disse forskellige metoder for antioxidativ kapacitet. Skønt de som hovedregel er ganske følsomme og reproducerbare, så de ofte giver signifikante udsving i undersøgelserne, er det vanskeligt at kalde dem valide, da det er uklart, hvad der i realiteten måles for.

Ingen af alle de her nævnte antioxidative biomarkørers betydning for sygdomsrisiko er endnu fastlagt, så man kender ikke den sundhedsmæssige betydning af et ændret niveau. Undersøgelserne tjener derfor primært til at fastslå, om et øget indtag af frugt og grøntsager rent faktisk sænker niveauet af oxidative skader på kroppens byggesten, og om det forbedrer vores antioxidative status i form af et højere beredskab af vores endogene antioxidant eller i form af en højere "antioxidativ kapacitet". Dette bidrager til vores forståelse af den virkningsmåde, hvorved frugt og grøntsager øger sundheden.

7.2 Kontrollerede kostforsøg med frugt og/eller grøntsager

I det følgende er der en opdatering af litteraturen vedrørende kontrollerede kostforsøg med frugt og grøntsager samt en diskussion af deres kvalitet og af validiteten af de markører, som blev påvirket gennem kostforandringerne, dvs. spørgsmålet, om de er markører for sundhed. Der vil kun i begrænset omfang blive omtalt resultater fra andre typer af undersøgelser.

Blandt kostundersøgelserne med frugt og grøntsager, er der nogle, der har fokuseret på det samlede indtag af frugt og grøntsager, mens andre er rettet mod enkelte familier eller typer af frugter eller grøntsager. Blandt de førstnævnte undersøgelser er der typisk sammenlignet et lavere med et højere indtag. Valget af frugter og grøntsager er i nogle tilfælde overladt til de enkelte forsøgspersoner, men i de fleste undersøgelser, er der valgt en bestemt fordeling, fx således at en række indholdsstoffer vil nå et givet plasmaniveau, eller således at en række plantefamilier er repræsenteret. I de fleste undersøgelser er der målt karotener eller askorbinsyre som markører for god deltagelse. Andre compliance-markører omfatter flavonoider, fenoliske syrer, isothiocyanater og mange andre indholdsstoffer i frugterne eller grøntsagerne, og hvor de er målt, er der også fundet øget optagelse og/eller udskillelse. Disse markører vil derfor ikke blive omtalt nærmere her, idet det ikke er nyt, at plasmakoncentrationen af disse stoffer øges med et øget indtag. Der er stor forskel mellem undersøgelserne i design og metode, ligesom de valgte målemetoder varierer betydeligt. Der er derfor en gennemgang af nogle af problemstillingerne indledningsvis, ligesom en del plads er afsat til at beskrive den enkelte undersøgelse.

7.2.1 Kostforsøg med blandet frugt og grøntsager

I 2002 og tidligere var der kun enkelte kostforsøg med frugt og grøntsager, og de er ikke gennemgået tidligere i rapporterne i denne serie. Nogle af de oftest citerede undersøgelser fra denne periode er derfor medtaget her indenfor området antioxidation. De egner sig samtidig til at illustrere nogle af problemerne med design og fortolkning af kostundersøgelser, som er beskrevet i afsnittene ovenfor.

Ældre undersøgelser af antioxiderende virkninger af frugt og grønt: I et overkrydsningsforsøg blandt 22 mandlige rygere med et lavt basalindtag af frugt og grøntsager, der igennem 3 ugers perioder fik enten en placebokost uden frugt og grønt eller daglig 330 ml blandet frugtdrik med frugtkød og en grøntsagsburger med 500 g blandede, tørrede grøntsager, viste målinger af antioxidant og antioxidativ kapacitet i blodet en klar forøgelse i forhold til perioden med kontrolkosten, men der blev ikke observeret nogen effekt af et øget indtag af frugt og grøntsager på markører for antioxidant status på lipider (isoprostaner og MDA), proteiner (carbonyler) eller DNA

(comet assay) (van den Berg et al., 2001), ligesom der ikke var nogen ændret ratio mellem oxideret og reduceret glutathion i blodet. Denne undersøgelse var designet godt, om end der var relativt få deltagere og tiden måske var for kort. Der indgik valide markører, og kontrolmålingerne for karotener og vitamin C i blodet viste, at deltagerne fortsatte med at spise få grøntsager i kontrolperioden. Undersøgelsen viser, at virkningen af frugt og grøntsager som antioxidant ikke er stærk nok til at slå igennem i en begrænset undersøgelse blandt rygere.

I en undersøgelse med parallelt design blandt 28 ældre kvinder, hvor indtaget hos halvdelen igennem 14 dage øgedes fra 5 til 12 portioner frugt og grøntsager per dag, blev der observeret færre oxidative skader på DNA (lavere 8-O-dG i lymfocytter og i urin) og lipider (lavere urinudskillelse af isoprostaner) (Thompson et al., 1999). Her er tale om et svagere design og endnu kortere tid, men valide markører. Undersøgelsen viser, at der muligvis kan være en antioxidant virkning af frugt og grøntsager, men med svaghederne i undersøgelsens design vil det kræve en gentagelse i et bedre design.

I en undersøgelse blandt 23 unge mænd uden kostkontrol og med sekventielt design (uden kontrolgruppe) blev der fundet virkninger på MDA og antioxidant kapacitet efter to ugers tilskud af 330 ml tomajuce, mens der ikke var nogen virkning i undersøgelsen af 330 ml gulerodssauce eller med 10 g spinatpulver dagligt (Bub et al., 2000). Det er et godt eksempel på en undersøgelse i denne kategori med et ringe design og ensidig anvendelse af markører, der ikke kan fortolkes. Det anvendte design egner sig ikke til at kontrollere for tilfældige udsving hen over forsøgets forløb.

De to sidstnævnte undersøgelser har været citeret langt oftere end det første. De er fremhævet som underbyggelse af, at frugt og grøntsager virker godt som antioxidant, men det kan de næppe bære set i lyset af resultaterne fra den førstnævnte undersøgelse.

Nyere undersøgelser af frugt og grøntsager som antioxidant: I en randomiseret, delvis overkrydsningsundersøgelse fik 246 ikke-rygende kvinder enten kokebøger med opskrifter, de skulle følge, og som medførte et dagligt indtag på ca. 3,5 "servering" af frugt og grøntsager (kontrol) eller en, der bidrog til ca. 9,2 "servering" af frugt og grøntsager (Thompson et al., 2005b). Amerikanske serveringer følger en kompliceret tabel for hver enkelt fødevarer, men ligger omkring eller over 100 g for de fleste frugter og grøntsager. I de første 2 uger fik begge grupper den første kokebog, hvorefter der skete et fald i oxidative skader på lipider (isoprostaner i urin) i forhold til egen kost (4 serveringer). Efter to uger fik den ene gruppe kokebogen til højt indtag af frugt og grøntsager igennem 4 uger. Herefter blev der fundet en signifikant forskel mellem grupperne med et yderligere fald i isoprostaner efter det højere indtag. Efter 6 uger fik kontrolgruppen udleveret kokebogen med opskrifter til et højt indtag, hvorefter der også blev fundet en signifikant (yderligere) nedgang i udskillelsen af isoprostaner hos dem. Denne undersøgelse styrker i høj grad teorien om, at frugt og grøntsager kan virke som en antioxidant overfor kroppens lipider, men det understreger samtidig effekten af blot at deltage i en undersøgelse, idet der også var et fald i markøren, da deltagerne sænkede deres indtag i de første to uger. Forfatterne tilskriver dette de faste måltidsvaner, som deltagerne noterede sig efter de begyndte i forsøget. Der blev ikke rapporteret andre markører fra denne undersøgelse.

I en randomiseret, delvist blindet, parallelt designet og fuldt kostkontrolleret undersøgelse fik 43 raske mænd og kvinder enten en kost uden frugt og grøntsager, samme kost med 600 g frugt og grøntsager, eller samme kost med tilskud af de vitaminer og mineraler, der findes i 600 g frugt og grøntsager. Der var et fald i oxidativ skade på protein blandt forsøgspersonerne på kost uden frugt og grøntsager, og der var en øget antioxidant kapacitet af lipoproteiner i plasma, men ingen ændring i andre markører for antioxidant kapacitet eller virkning på udskillelsen af isoprostaner i

urin eller på MDA i plasma (Ravn-Haren et al., 2001; Dragsted et al., 2004; Dragsted et al., 2005). Hos forsøgspersoner, der fik 600 g frugt og grøntsager om dagen, var det antioxidative enzym, glutathion peroxidase, forøget i de røde blodceller. Denne forøgelse steg med tiden på denne kost og faldt efter forsøgets afslutning. Ekspressionen af dette enzym i de hvide blodceller var ikke signifikant ændret, men fulgte samme kurve over tid (Dragsted et al., 2006). Der var ikke effekt på en række andre antioxidative enzyms aktivitet eller ekspresion. Der var ingen effekt på markører for oxidativ DNA-skade, herunder 8-O-dG og komet (Moller et al., 2003), og der var heller ingen kostbetinget ændring i ekspressionen af de DNA-reparationsenzymmer, der reparerer denne type skader i hvide blodceller (Vogel et al., 2002). Der var ikke forskel på virkningen af frugt og grøntsager hos mænd og kvinder i denne undersøgelse. Undersøgelsen har formentlig for lille styrke til at påvirke DNA-oxidation, og underbygger kun delvist en antioxidativ virkning overfor lipider. Undersøgelsen understreger, at frugt og grøntsager kan påvirke redox-processer begge veje og tillige kan øge det antioxidative forsvar med et øget niveau af enzymatiske antioxidanter.

En række andre markører blev målt i denne undersøgelse, herunder vitaminer, hormoner, fremmedstofmetaboliserende enzyms aktivitet og ekspresion, blodlipider og andre klinisk-kemiske parametre. Der var som ventet en forøgelse i plasma af de vitaminer, der knytter sig til frugt og grøntsager, herunder vitamin C, folat og beta-karoten, set i forhold til kontrolgruppen. Mandlige og kvindelige kønshormoner, gonadotropin og follikel-stimulerende hormon blev ikke påvirket af frugt- og grøntsagsindtag, og det samme gjaldt for fremmedstofmetaboliserende enzymer. Det signifikant øgede niveau af folat i plasma efter frugt og grøntsager eller vitaminpiller medførte et signifikant fald i homocystein sammenlignet med kontrolgruppen. Serum total-kolesterol og LDL-kolesterol faldt begge signifikant efter 600 g frugt og grøntsager, set i forhold til hver af de to andre interventioner. Samlet set viser denne undersøgelse således et fald i flere kendte markører for hjerte-kar-sygdom.

I en parallelt kostinterventionsundersøgelse med fire arme blev 122 præmenopausale kvinder randomiseret til højt (11 serveringer/dag) eller lavt (4 serveringer/dag) indtag af frugt og grøntsager (FG) i kombination med højt (habituelt 30 E%) eller lavt (16 E%) energi fra fedt igennem et år (Djuric et al., 2002; Chen et al., 2004). Det forøgede indtag af FG medvirkede ikke til at sænke fedt- eller energiindtaget, hvilket førte til en nettoforøgelse i energiindtaget i grupperne, der fik 11 serveringer FG per dag. Lavt fedtindtag sænkede kropsvægten og 8-isoprostaner, men kun når energiindtaget samlet set gik ned. Det høje FG-indtag ledte til en signifikant vægtforøgelse, men påvirkede ikke 8-isoprostaner signifikant.

I en 2-ugers randomiseret parallel undersøgelse fik 64 raske mænd og kvinder udleveret madplaner til højt eller lavt indtag af frugt og grøntsager (Thompson et al., 2005a). Ud fra deltagerne kostdagbøger førte interventionen til 3,6 serveringer frugt og grøntsager versus 12,1 serveringer. Energiindtaget var ens for de to grupper. Der var et signifikant større fald i urinudskillelsen af isoprostaner og i koncentrationen i lymfocytternes DNA af 8-oxo-dG hos deltagerne med det høje indtag. Effekten var især forårsaget af, at personer med et højt udgangsniveau faldt drastisk, men de, der havde lavt udgangsniveau lå mere uforandret. Dette kunne antyde, at der til dels er tale om regression mod middelværdien, men da der samlet set var effekt i denne undersøgelse, støtter det hypotesen om en antioxidativ virkning af høje frugt- og grøntsagsindtag.

I en randomiseret, parallel undersøgelse fik 106 raske, ikke-rygende kvinder en kost med 8-9 amerikanske serveringer om dagen fra enten 5 eller 18 forskellige botaniske familier (Thompson et al., 2006) igennem 14 dage. Deltagerne anvendte udleverede madplaner og kogeboøger. I forhold til basisprøven sænkede begge kosttyper isoprostanerne i urinen, mens kun interventionen med kost

fra 18 forskellige botaniske familier også sænkede 8-O-dG i lymfocytter. Undersøgelsen bekræfter således flere andre undersøgelser, der har vist en antioxidativ effekt af frugt og grøntsager overfor lipider og antyder desuden en effekt på DNA.

I en ældre, fuld kostkontrolleret undersøgelse med 25 ikke-rygende mænd og kvinder i et parallelt design fandtes ikke effekt på blodpladeaktivering, herunder aggregering, proteinkinase C aktivitet eller isoenzymer (Misikangas et al., 2001) efter et højt indtag af frugt og grøntsager og med 12 E% monoumættet fedt i kosten, sammenlignet med ingen frugt, kun lidt grøntsager og 10 E% flerumættet fedt i kosten. I en nyere undersøgelse med parallelt design fandtes heller ingen forskel blandt 77 raske mænd og kvinder (4 rygere, resten ikke-rygere) på blodpladeaggregering, proteinkinase C, thromboxan B2 udskillelse eller plasma P-selektin efter indtag af 810 g frugt og grøntsager daglig per 10 MJ sammenlignet med 185 g/dag (abstract siger 185 g/dag/10 MJ, tabeller angiver 221 g/dag/10 MJ) igennem en 6-ugers periode (Freese et al., 2004). Deltagerne var fri til at supplere med 10 % af energiindtaget fra en liste med fødevarer, der også indeholdt visse frugter og grøntsager (detaljer ikke angivet). Gruppen var yderligere underopdelt, så halvdelen i hver gruppe fik kost med et højt indhold af monoumættet fedt, mens de øvrige fik flerumættet fedt. I samme undersøgelse blev en række markører senere publiceret i større detalje (Freese, 2006). Der fandtes en signifikant forøgelse i plasma/serum af flavonoidet quercetin, af vitamin C, alfa-karoten, beta-karoten, lutein og beta-kryptoxanthin, men ikke af lycopen, gamma-tokoferol eller folsyre. I en kontrolgruppe på 19 deltagere, der fastholdt sin egen kost, ændredes ingen af disse statusmarkører. Der fandtes ingen effekter på markører for antioxidativ effekt under interventionen, herunder isoprostanudskillelse, MDA i plasma og i LDL, antioxidativ kapacitet af plasma lipoproteiner samt aktivitet af enzymet, paraoxonase, der beskytter LDL mod oxidation. Der blev heller ikke observeret effekter på homocystein, paraoxonaseaktivitet, plasma triacylglyceroler, kolesterol eller fordeling af kolesterol i lipoproteinerne (Freese, 2006). Der hersker lidt usikkerhed om, hvad deltagerne rent faktisk fik af frugt og grøntsager i denne undersøgelse, men ellers må det siges at pege på en meget svag virkning af frugt og grøntsager på markører for inflammation, antioxidation og blodlipider. Undersøgelsen underbygger ikke, at en kronisk effekt på disse markører kunne bidrage til at forebygge kroniske lidelser.

I en undersøgelse blandt 18 raske mandlige og kvindelige rygere med et eget indtag på under 300 g frugt og grøntsager per dag blev der sekventielt gennem 3-ugers perioder givet 1 g fiskeolie i kapsler, fiskeoliekapsler plus 5 portioner frugt og grøntsager, og igen blot fiskeoliekapsler. De blev i øvrigt bedt om at følge egen kost igennem hele forsøget, og de førte dagbog over frugt- og grøntsagsindtag. Blodprøver blev taget efter 0, 3, 6 og 9 uger og analyseret for antioxidativ kapacitet af plasma og af lipoproteiner. Fiskeolie sænkede som ventet den antioxidative kapacitet af lipoproteiner, mens frugt og grøntsager modvirkede denne effekt. Frugt og grøntsager øgede ligeledes den antioxidative kapacitet af plasma (Roberts et al., 2003). Undersøgelsen påviser en interessant interaktion mellem fiskeolie og frugt/grøntsager, men den anvendte markør siger ikke noget om sundhedseffekter.

I en parallel undersøgelse fik 27 ikke-rygende, raske ældre mænd og kvinder enten egen kost eller en foreskrevet kost med et højt indhold af karotenoider fra frugt og grøntsager (Nelson et al., 2003). Yderligere to grupper i undersøgelsen fik kosttilskud. Frugt og grøntsager påvirkede ikke antioxidant kapacitet af plasma eller lipidperoxider, mens udskillelse af 8-O-dG og urin alkenaler var signifikant lavere i karotenoid-gruppen. Det samme var imidlertid tilfældet ved forsøgets begyndelse, så effekten skyldes formentlig en utilstrækkelig randomisering.

I et 2 x 6 ugers randomiseret, dobbeltblindet overkrydsningsforsøg med 3 ugers udvaskning fik 32 mandlige rygere og ikke-rygere enten kapsler med dehydreret frugt og grøntjuice (Juiceplus+, 1,7 g

tørret frugt og 1,5 g tørrede grøntsager daglig samt forskellige vitaminholdige planteekstrakter) eller tilsvarende placebokapsler (med tørret rødbede og roe, henholdsvis). Deltagerne blev bedt om i øvrigt at fortsætte deres habituelle kost. Der var ikke signifikant effekt på antioxidativ kapacitet af plasma eller lipoproteiner, men sidstnævnte korrelerede signifikant med plasma vitamin C (Samman et al., 2003). Plasma folsyre koncentrationen øgedes med interventionen, og homocysteinkoncentrationen faldt. Der var ikke nogen virkninger på plasma glukose, insulin, insulinresistens, kolesterol eller triacylglyceroler.

I et tilsvarende dobbeltblindt overkrydsningsforsøg blandt 59 raske mænd og kvinder, der også fik Juiceplus+-præparationen, påvirkedes DNA oxidation (8-O-dG) heller ikke signifikant (Kiefer et al., 2004). I denne undersøgelse blev det ikke angivet, hvad placebokapslerne bestod af.

I yderligere en parallel undersøgelse med denne præparation fik 59 mænd og kvinder to kapsler per dag af denne præparation eller placebokapsler (indhold ikke angivet) igennem 77 dage (Nantz et al., 2006). Blodprøver blev taget på dag 1, 35 og 77. I placebogruppen var der en lavere udvikling i antallet af $\gamma\delta$ -T celler, men ikke $\alpha\beta$ -T celler. Der var desuden lavere antioxidant kapacitet i plasma og lavere plasma vitamin C, mens modstandsdygtigheden mod ex vivo induceret DNA-skade ikke adskilte sig signifikant mellem grupperne ($P=0.06$).

Det står ikke klart, om disse undersøgelser reelt relaterer sig til effekter af frugt og grøntsager. Det lave indhold af frugt og grøntsager i præparationen og tilsætningen af vitaminholdige ekstrakter gør det nok mere til undersøgelser af en avanceret vitaminpille end af et frugt/grøntsags præparat. Desuden gør valget af en placebopræparation bestående af rodfrugter (i det mindste i en af undersøgelserne) samt valget af markører det tvivlsomt, hvordan man skal fortolke disse undersøgelser. Samlet set synes denne undersøgelse især at vise, at et højt indtag af folat kan sænke plasma homocystein.

I **tabel 5.1** er der en oversigt over de vigtigste kostforsøg med frugt og grønt, hvor der er målt markører relateret til antioxidative virkninger.

Undersøgelser alene med risikomarkører for hjerte-kar-sygdom: DASH-studiet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) er en af de største interventionsundersøgelser med frugt og grønt, men interventionen omfatter også andre kostelementer. Det er en parallel undersøgelse med ialt 436 mandlige og kvindelige deltagere, der gennem 8 uger fik en kontrolkost, en kost beriget med frugt og grøntsager, eller sidstnævnte kost tillige med fedtfattige mejeriprodukter. Undersøgelsen har vist, at intervention med en kost rig på frugt og grøntsager kan sænke blodtrykket (Appel et al., 1997) og LDL-kolesterol (Obarzanek et al., 2001).

I en endnu større undersøgelse fra England var systolisk og diastolisk blodtryk signifikant lavere blandt 690 voksne randomiseret til 6 måneders intervention med frugt og grøntsager, men kolesterol var ikke signifikant lavere (i alt 5 portioner/dag) sammenlignet med en kontrolgruppe (ca. 3,7 portioner/dag) i Oxford Fruit and Vegetable Study (John et al., 2002).

I en velkontrolleret parallel undersøgelse af 47 raske mænd og kvinder, der fik 100 g (uden juice) eller 500 g frugt og grøntsager (plus 200 ml juice) blev der ikke fundet virkninger på kendte risikomarkører for hjertesygdom såsom blodtryk, fibrinogen, kolesterol eller andre blodlipider (Broekmans et al., 2001). I denne undersøgelse var der dog et fald i total- og i LDL-kolesterol, der var nær signifikansgrænsen, og i en tidligere publikation fra samme undersøgelse fandt forfatterne et fald i plasma homocystein (Broekmans et al., 2000), der er en mulig risikomarkør for hjerte-kar-

sygdom (Herrmann et al., 2006). Det øgede folsyreindtag fra frugt og grøntsager menes at være årsag til faldet i homocystein.

I en undersøgelse fra Nigeria blev der til en gruppe hypertensive patienter givet et supplement på 300 g lokale frugter og grøntsager daglig ud over deres egen kost igennem 8 uger (Adebawo et al., 2006). Der blev målt total-kolesterol, HDL-kolesterol og triacylglyceroler i plasma inden interventionen og hver anden uge derefter. Der var ingen kontrolgruppe. Interventionen førte til et signifikant fald i total-kolesterol og LDL-kolesterol samt et fald i blodtryk. Triacylglyceroler i serum blev ikke påvirket signifikant. Designet er svagt, men undersøgelsen støtter en effekt af frugt og grøntsager på kolesterol og blodtryk.

I flere observationelle undersøgelser er der også støtte for hypotesen. I det prospektive Chicago Western Electric Study blev det observeret blandt 1710 ansatte i firmaet, at personer med højt indtag af frugt og grøntsager havde lavere blodtryksstigning over en periode på 7 år end personer med lavt indtag (Miura et al., 2004). I det prospektive CARDIA-studie (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) fandtes således højere forekomst af blodtryksforhøjelse hos yngre voksne over en 15 års observationsperiode ved lavere indtag af frugt og nødder, medens der ikke var sammenhæng med indtaget af grøntsager eller bælgeplanter (Steffen et al., 2005). Plantefødens betydning for blodtrykket illustreres desuden af et lavere blodtryk hos vegetarer end hos omnivore, og at intervention med en vegetarisk kost nedsætter blodtrykket hos såvel normo- som hypertensive. En kost rig på frugt og grøntsager synes også at øge insulinfølsomheden (Ard et al., 2004). Effekten på disse risikomarkører for hjerte-kar-sygdom skyldes formentlig først og fremmest det høje indhold af kostfibre og mineraler (kalium, magnesium) i frugt og grøntsager.

I **tabel 5.2** er der en oversigt over de vigtigste kostforsøg med frugt og grønt, hvor der er målt markører relateret til risiko for hjerte-kar-sygdom.

Undersøgelser alene rettet mod kræftforebyggende virkninger: Induktion af forsvarsenzymer eller enzymer i lipidstofskiftet er målt sideløbende med andre markører i undersøgelserne ovenfor. I enkelte undersøgelser har en enzymaktivitet været eneste markør for effekten af frugt og grøntsager, og i andre har celleproliferation, mutagenicitet eller dannelse af DNA-addukter været eneste markør.

I et kostkontrolleret overkrydsningsforsøg fik 39 raske mænd og kvinder 300 g kontra 750 g frugt og grøntsager igennem 2-ugers perioder med 14 dages udvaskning imellem. Der var ikke forskel mellem behandlingerne på ekspressionen af COX-2 i leucocyter (Almendingen et al., 2005).

I en parallel undersøgelse blev 90 mandlige storrygere (>15 cigaretter/dag) uddannet i at lave mad med mere frugt og grøntsager, med flere korsblomstrede grøntsager, eller en isokalorisk kost med et lavt indhold af frugt og grøntsager. Urinprøver blev taget inden kostændringen og efter en måned på den nye kost. Det beregnede flavonoidindtag med kosten viste en betydelig forøgelse, især i gruppen, der fik korsblomstrede grøntsager, men der var ikke nogen forøgelse i urinudskillelsen af phenoler. Der var en direkte korrelation mellem urin-phenoler og antimutagenicitet af urin overfor stegemutagener, når det blev sat til et bakterielt assay in vitro, men der var ikke signifikant forskel mellem grupperne (Malaveille et al., 2004). Exfolierede celler fra blæren blev samlet fra urinprøver og DNA-addukter blev målt med ³²P-postlabelling metoden, der giver en profil af alle større, upolære DNA-addukter. Igen var der ikke forskel imellem grupperne, men korrelation til total flavonoidindtag (Talaska et al., 2006). Da flavonoider er en god markør for frugt- og grøntsagsindtag i velkontrollerede undersøgelser, antyder resultaterne, at det beregnede frugt- og

grøntsagsindtag ikke var i overensstemmelse med det reelle indtag. Undersøgelsen er i overensstemmelse med hypotesen om, at flavonoidrig kost forebygger skader på DNA.

Dannelsen af kræftfremkaldende nitrosaminer i tyktarmen fra rødt kød er en mulig årsag til en øget risiko for kræft. I en overkrydsningsundersøgelse fik 11 raske mænd 420 g rødt kød om dagen i kombination med 420 g grøntsager (lige dele broccoli, rosenkål og ærter), eller 6 kopper te (Hughes et al., 2002). Der var ikke nogen periode uden supplement. Grøntsagerne påvirkede ikke dannelsen af nitrosaminer, men de afkortede transitid og øgede volumen af fæces, så koncentrationen i tarmlumen og eksponeringen af tarmepitelet faldt.

Intervention med en kost med lav fedtenergiprocent (23 E%) og højt indtag af frugt og grøntsager (6,7 serveringer/dag) blev gennemført blandt 399 patienter med polypper i tyktarmen og celleproliferation i tyktarmsbiopsier blev analyseret med to forskellige metoder (Pfeiffer et al., 2003). Der var ingen virkning af kostændringen på celleproliferation igennem en 4-årig periode. Denne undersøgelse tyder ikke på, at frugt og grøntsager kan påvirke cellevækst i tyktarmen. Undersøgelsen var led i en større undersøgelse (polyp prevention trial), se afsnittet om forebyggelse af tyktarmskræft.

7.2.2 Interventionsforsøg med grøntsager

En del undersøgelser beskæftiger sig alene med grøntsager, enten i blandinger eller enkeltvis. I to undersøgelser uden kontrolgruppe fik 12 unge, raske, ikke-rygende mænd og kvinder 0,5 l gazpacho (suppe med en omtrentlig sammensætning af 50 % tomat, 15 % squash, 10 % peberfrugt, 3 % løg og 0,8 % hvidløg) daglig igennem 14 dage (Sanchez-Moreno et al., 2004; Sanchez-Moreno et al., 2006). Målinger af inflammationsmarkører i plasma blev foretaget og sammenlignet med ændringer i C-vitamin status og urat. Overordnet gav undersøgelserne samme resultat. Urat faldt signifikant hos mænd, mens C-vitamin steg hos begge køn. To inflammatoriske markører (8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$, prostaglandin E_2 og monocyt kemotaktisk protein 1) blev signifikant lavere i perioden med suppe hos begge køn, mens tre andre ikke ændrede sig (interleukin 6 og 1β samt tumor nekrosis faktor α). Der er tale om et svagt design og markører, som det er vanskeligt at fortolke blandt unge raske mennesker, om end det styrker konklusionen, at samme resultat er fundet i begge Undersøgelser. Resultaterne er i overensstemmelse med hypotesen om, at frugt og grøntsager generelt mindsker inflammation.

Som nævnt ovenfor, er en undersøgelse med forskellige grøntsagsjuicer givet i sekventielt design meget hyppigt citeret som reference for antioxidativ effekt af frugt og grøntsager, og især af tomat. Flere senere undersøgelser er gennemført med tomatprodukter.

I en parallel undersøgelse fik 53 mænd og kvinder over 60 år enten 330 ml tomatjuice eller 330 ml mineralvand til deres hovedmåltid igennem 8 uger. Deltagerne blev stratificeret på deres genotype for en polymorfi (PON1 Q192R) i mindst ét allel af paraoxonasegenet (Bub et al., 2002). Paraoxonase er et HDL-associeret enzym, der beskytter LDL mod oxidation, og den polymorfe form har lavere aktivitet og er i nogle undersøgelser associeret med en højere risiko for hjerte-kar-sygdom. Intervention med tomatjuice øgede plasma lycopene og beta-karoten samt antioxidant aktivitet af plasma og plasma lipoproteiner i forhold til gruppen, der fik mineralvand. PON1 aktiviteten øgedes i begge grupper. Indenfor gruppen, der fik tomatjuice, øgedes plasma lycopene, beta-karoten og PON1 aktivitet uanset genotype. Hos personer med mindst et allel af den ændrede genotype var der en signifikant forøgelse i antioxidant aktivitet af plasma og plasma lipoproteiner. Dette gjaldt ikke personer med to alleler af vildtypen, skønt der også hos dem var en numerisk forøgelse. Den statistiske analyse inddrog ikke tomatjuice og polymorfi i samme model, ligesom

der ikke blev korrigeret for periodeeffekter. Det er derfor uklart, om ændringerne i PON1-aktivitet og antioxidant kapacitet reelt er knyttet til polymorfien eller til interventionen.

I et senere overkrydsningsforsøg blev indtag af 330 ml tomatjuice igennem to uger sammenlignet med et tilsvarende indtag af gulerodsjuice. I en 3 x 2 ugers overkrydsningsundersøgelse med 2 ugers udvaskning imellem fik 22 unge ikke-rygende mænd enten 330 ml tomatjuice, 330 ml gulerodsjuice, eller ingenting som supplement til deres almindelige kost (Briviba et al., 2004). Der blev ikke fundet effekt på antioxidant kapacitet af plasmalipider eller på lipidoxidation, målt som MDA i plasma eller i fæces. Senere blev undersøgelsen øjensynlig gjort til genstand for reanalyse efter genotypning for PON1 Q192R polymorfien (dette angives ikke i artiklen, men design og plasmakoncentrationer i tabellerne stemmer helt overens) (Bub et al., 2005). Hverken tomatjuice eller gulerodsjuice påvirkede PON1 aktiviteten, uanset genotype. Hos deltagerne med QR/RR genotyperne sænkede interventionen med tomatjuice MDA. Der blev i undersøgelsen anvendt en relativt kort interventionstid, mangelfuld kostkontrol og dårligt validerede markører, og resultaterne er derfor vanskelige at fortolke.

Undersøgelser med tomatprodukter: Flere undersøgelser, hvor tomatprodukter indgår, er nævnt ovenfor og i afsnit 5.1. I yderligere mindst en undersøgelse publiceret efter 2002 indgår kun tomatprodukter.

I en 2 x 26 dages overkrydsningsundersøgelse blandt 20 raske unge blev der givet en tomatjuice med højt lycopendhold eller et placeboprodukt med samme udseende og smag, men uden "de aktive indholdsstoffer" (placeboproduktet er ikke nærmere beskrevet) (Riso et al., 2006). Deltagerne spiste egen kost. Blodprøver fra før og efter hver periode blev analyseret for karotenoider, insulin-lignende væksthorm 1 (IGF-1) og for insulin-lignende væksthorm bindingsprotein 3 (IGF-BP3). Tomatjuicen øgede plasmakoncentrationen af lycopend og andre karotenoider signifikant, men ændrede ikke koncentrationen af IGF-1 og IGF-BP3.

Undersøgelser med kålfamilien (korsblomstrede): Kålfamilien indeholder glucosinolater, som fra dyreforsøg er kendt for at nedbrydes til forbindelser, der inducerer fase 1 og 2 forsvarsenzymer. Glucosinolaterne nedbrydes til bl.a. isothiocyanater, der primært inducerer fase 2 enzymer. I perioden 2001-2006 har der været et antal undersøgelser, der primært har været rettet mod at forstå isothiocyanaternes biokinetik og mod at udvikle valide markører (Gasper et al., 2005; Al Janobi et al., 2006). Især er det centralt at forstå, hvordan omsætningen er hos personer, der mangler glutathion-S-transferase (GST) M1-genet eller T1-genet, som begge er involveret i konjugation og udskillelse af isothiocyanater. Det viser sig, at personer uden GST M1 opnår højere plasmakoncentrationer, men også udskiller stofferne hurtigere (Gasper et al., 2005).

I en randomiseret, parallel designet undersøgelse fik 200 raske voksne fra Quidong i Kina enten et ekstrakt af broccolispirer med et højt (>400 ug) eller med et lavt (<3 ug) indhold af glucosinolater, primært glucoraphanin, igennem to uger (Kensler et al., 2005). Der var ikke forskel mellem grupperne i udskillelsen af carcinogen-DNA reparationsprodukter fra aflatoxin. Dicarbamatudskillelsen, der er en biomarkør for isothiocyanatindtag viste, at der var meget stor forskel i biotilgængeligheden af disse stoffer fra ekstraktet, og der var en stærk omvendt korrelation mellem dicarbamat og reparationsprodukter i urin. Undersøgelsen tyder på, at de individer, der kan optage isothiocyanaterne får en bedre beskyttelse gennem indtag af korsblomstrede grøntsager mod det kræftfremkaldende stof, aflatoxin.

Undersøgelser med løg, hvidløg og porrer (Allium familien): Der er god evidens fra dyreforsøg, for at svovlforbindelserne fra løg og hvidløg kan inducere fase 2 enzymer og dermed beskytte mod

nogle former af kræft. En enkelt lidt ældre undersøgelse bekræfter, at fase 2 induktion også kan finde sted hos mennesker (Lampe et al., 2000). Der findes et meget stort antal undersøgelser med hvidløgsekstrakter. I større nyere eksperimentelle undersøgelser og litteraturgennemgange konkluderes det, at hvidløg og hvidløgsekstrakt ikke påvirker inflammationsmarkører, modstandsdygtighed overfor *Helicobacter pylori* infektion, eller profilen af blodlipider, herunder kolesterol (Alder et al., 2003; van Doorn et al., 2006; You et al., 2006; Zhang et al., 2006).

7.2.3 Interventionsforsøg med frugter og bær

Undersøgelser med stenfrugter (æbler, pærer, ferskner, blommer m.v.): I tidligere undersøgelser er især æbler og æblefibre blevet sat i forbindelse med en kolesterolsænkende virkning i kostundersøgelser (Gormley et al., 1977; Mayne et al., 1982; Sable-Amplis et al., 1983; Pirich et al., 1992; Mee & Gee, 1997; Hyson et al., 2000), men undersøgelserne har mangelfuldt design og statistikken er ufuldkommen. I en af undersøgelserne blev 76 raske mandlige forsøgspersoner matchet i par med hensyn til plasma kolesterol, og den ene gruppe fik to æbler daglig igennem 113 dage, mens den anden fik tre æbler om ugen (Gormley et al., 1977). Der var ingen andre kostrestriktioner, og deltagerne blev fulgt op med prøver hver 3.-4. uge. Der var en maksimal effekt af det højere æbleindtag på kolesterolsænkning med 8,1% efter 113 dage. Tyve dage senere var forskellen næsten elimineret igen. Der blev ikke lavet statistik på tallene.

I en anden af undersøgelserne af de sundhedsmæssige virkninger af æbler og æblejuice med overkrydsnings-lignende design fik 28 raske ikke-rygere 340 g æble eller 375 ml æblejuice daglig igennem 6 uger, hvorefter hver person skiftede til det andet produkt i yderligere 6 uger (Hyson et al., 2000). Deltagerne skulle følge sin egen kost, men måtte ikke i øvrigt indtage æbleprodukter i perioderne. Effekterne efter hver periode blev sammenlignet med basisprøver, der var taget inden forsøgsstart. Der var ingen signifikante virkninger af æbler eller æblejuice på plasma total-kolesterol eller LDL-kolesterol, HDL-kolesterol eller triacylglyceroler. Interventionen med æblejuice førte til et fald i den antioxidative kapacitet af LDL, målt som ex vivo oxidation. Eftersom der ikke var nogen kontrol med indtaget af frugt i øvrigt, kan evt. virkninger på blodlipiderne være druknet i virkningerne af anden frugt i dette design.

I en tredje undersøgelse fik 30 raske mænd og kvinder 2-3 æbler om dagen oveni deres normale kost igennem en måned (Sable-Amplis et al., 1983). Der var et gennemsnitligt fald på 14 % i plasma kolesterol, størst hos personer med initialt høje værdier. En periodeeffekt kan ikke udelukkes, da der ikke var nogen kontrolgruppe i denne undersøgelse.

Der er også tidligere publiceret en forøgelse af lipoproteiner i en undersøgelse, hvor der blev givet et tørret æbleprodukt til diabetikere (Mahalko et al., 1984b). I denne overkrydsnings-undersøgelse fik 15 diabetikere hvidt brød eller samme brød bagt med sojafibre, majs fibre eller tørret æblepulver i fire perioder á 4 uger. Der blev anvendt to doser, så 10 deltagere var på den lave dosis, 8 på den høje. Tre deltog i begge forsøg. Udvasknings tider er ikke angivet. Æblepulver i den høje dosis (54 g/dag) øgede total- og LDL-kolesterol signifikant, og forbedrede ikke glukosetolerancen. Sojafibre forbedrede glukosetolerancen svagt, mens majsstivelse sænkede VLDL-kolesterol. Denne undersøgelse er meget lille, men peger på, at visse forarbejdningsmetoder måske kan medføre, at æble får en ugunstig virkning på kolesterol.

Der er ikke publiceret nyere undersøgelser med friske eller forarbejdede hele æbler. Udvalgte undersøgelser er tabuleret i **tabel 5.3**.

Undersøgelser med æblejuice: I en undersøgelse af kolesterolsænkning efter æblejuice blev 110 hyperkolesterolemiske frivillige bedt om at spise efter et fastlagt kostskema igennem 8 uger,

hvorefter de i 12 uger fik samme kost samtidig med 720 ml klar æblejuice tilsat 5, 9 eller 15 g af en blanding af lav-viskøs pektin:guar (1:4). Herefter fik de æblejuice uden berigelse i yderligere 6 uger. Der var ingen forskel mellem grupperne i koncentrationen af blodlipider, men sammenlignet med startprøven steg plasma kolesterol og triacylglyceroler signifikant i perioden, hvor de fik beriget æblejuice, mens kolesterol steg yderligere i den efterfølgende periode med klar æblejuice. Eftersom der ikke var nogen kontrolgruppe i denne sekventielt designede undersøgelse, kan der være tale om en periodeeffekt, der er uafhængig af interventionen. Det skal også bemærkes, at der i denne undersøgelse blev anvendt lavviskøse kostfibre, der kan være mindre kolesterolsænkende end de højmolekylære (Judd & Truswell, 1985).

Indenfor kostforsøg med frugt er undersøgelser med æbler kendetegnende for status på området. Samlet set peger de ældre undersøgelser på en kolesterolsænkende virkning af friske æbler. Dette understøttes af en ret omfattende litteratur med dyreeksperimentelle undersøgelser af pektiner og/eller æbleprodukter. Det er dog stadig uklart, hvilke komponenter i æbler, der ligger bag, hvordan de virker, og om forarbejdning kan ændre virkningen.

7.2.4 Interventionsforsøg med nødder og bælgrugter

En systematisk gennemgang af interventionsundersøgelser (publiceret inden august 2004) med det formål at vurdere effekten af indtaget af nødder på blodlipider og –lipoproteiner inkluderede 23 undersøgelser (Mukuddem-Petersen et al., 2005). Der fandtes 3 interventionsundersøgelser, hvor man havde afprøvet effekten af mandler, 2 undersøgelser med jordnødder (botanisk en bælgrugt), 1 undersøgelse med pekannødder og 4 undersøgelser med valnødder, de fleste med en varighed på 4-6 uger, hos hyper- eller normolipidæmiske personer. Disse undersøgelser viste samstemmende en nedsættelse af total-kolesterol på mellem 2 og 16 % og af LDL-kolesterol på mellem 2 og 19 % ved indtag af nødder sammenlignet med en kontrolkost (oftest en "hjertevenlig" kost med nedsat mættet fedt) uden nødder. Indtaget af nødder var i de fleste undersøgelser mellem 50 og 100 g per dag. Flere indholdsstoffer i nødder kan sænke kolesteroltallet, bl.a. deres høje indhold af umættede fedtsyrer, kostfibre og plantesteroler.

Som allerede nævnt observeredes en højere forekomst af blodtryksforhøjelse hos yngre voksne over en 15 års observationsperiode i det prospektive CARDIA-studie (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) ved lavere indtag af nødder, medens der ikke var sammenhæng med indtaget af bælgrugter (Steffen et al., 2005).

En meta-analyse af 11 observationelle undersøgelser viste, at højt indtag af bælgrugter (minus soja) kan nedsætte total-kolesterol og LDL-kolesterol samt øge HDL-kolesterol, måske som følge af deres høje indhold af opløselige kostfibre (Anderson & Major, 2002). Soja formodes at have særlige "hjertevenlige" egenskaber. I Shanghai Women's Health Study, en kohorte, som omfattede godt 45.000 kvinder, fandtes lavere blodtryk ved højt indtag af soja (Yang et al., 2005). Randomiserede interventionsundersøgelser med sojaprotein har imidlertid fundet forskellige effekter på blodtrykket (Rivas et al., 2002; Kreijkamp-Kaspers et al., 2005). En meta-analyse af randomiserede interventionsundersøgelser har vist, at tilskud med isoflavonholdig sojaprotein kan nedsætte total-kolesterol, LDL-kolesterol og triacylglycerol og øge HDL-kolesterol i blodet, specielt hos personer med hyperkolesterolemie (Zhan & Ho, 2005).

7.3 Sammenfatning

Der er en betydelig mangel på store (fx 500 deltagere i 1-2 mdr.), velgennemførte kostinterventionsundersøgelser med frugt og grønt, ligesom der forestår et betydeligt arbejde med at udvikle markører, ud over kolesterol- og blodtryksmålinger, der egner sig til at forudsige sygdomsrisiko.

Undersøgelserne af *antioxidative* markører efter indtag af forskellige frugt- og/eller grøntsagsprodukter støtter generelt, at disse fødevarer øger antioxidativ kapacitet i blodets lipider og at de mindsker oxidative skader på lipider og DNA. Der er også enkelte undersøgelser, der støtter, at frugt og grøntsager sænker DNA-skade generelt. Der mangler dog stadig store, velkontrollerede overkrydsningsforsøg, der kan bekræfte disse tendenser. Undersøgelser, der adskiller virkningen af antioxidant-vitaminer, herunder vitamin C, E og beta-karoten giver ikke belæg for, at disse komponenter kan forklare den antioxidative virkning af frugt og grøntsager.

Der er i mange undersøgelser fundet en *kolesterolsænkende og blodtrykssænkende* virkning af frugt- og grøntsagsprodukter, og især i undersøgelser med mange deltagere. Det antages, at opløselige kostfibre, især pektiner, samt visse mineraler er medvirkende til denne virkning, men andre stofgrupper, bl.a. plantesteroler, umættede fedtsyrer og visse polyfenoler kan også være medvirkende. Flere undersøgelser tyder på, at indtag af nødder har tilsvarende virkning. Lavmolekylære kostfibre synes ikke at sænke kolesterol, når de tilsættes juicer, men i hele frugter og grøntsager optræder kostfibrene i mere komplekse, højmolekylære strukturer med mange forestrede hydroxylgrupper. Disse menes at binde galdesyrer og neutrale steroler og derved øge udskillelsen af kolesterol, så det er stadig muligt, at kostfibrene i uforarbejdet frugt og grøntsager bidrager til kolesterolsænkning.

I enkelte undersøgelser er der målt *homocystein*, og her er der set et fald i denne markør samtidig med en stigning i folsyreindtaget. Da frugt og grøntsager er en god kilde til folsyre, er det sandsynligt, disse fødevarer medvirker til at sænke plasmakoncentrationen af homocystein.

I en række undersøgelser er der målt forskellige *inflammatoriske markører*, men der er meget ringe belæg for, at frugt og grøntsager påvirker disse. Noget tilsvarende gælder for markører for regulering af cellevækst.

Enkelte undersøgelser har medtaget *induktion af forsvarsenzymer* overfor fremmedstoffer eller overfor reaktive oxygenforbindelser. Enzyminduktion er velkendt fra dyreforsøg med specifikke indholdsstoffer fra grøntsager, men der er relativt få undersøgelser hos mennesker. Der er flere undersøgelser, der antyder, at enzyminduktion finder sted efter indtag af specifikke frugter eller grøntsager, men der mangler yderligere undersøgelser til at bekræfte dette. Dette gælder såvel antioxidative enzymer som paraoxonase og glutathion peroxidase som fase 2 enzymer som glucuronosyltransferaser og glutathion-S-transferaser.

Der synes at være en del deltagere, der ikke responderer på markørerne i stort set alle undersøgelser, hvilket leder til stor spredning. Dette antyder, at *genpolymorfier* kunne spille ind, og at fremtidige undersøgelser bør medtage nogle af de almindelige polymorfier i gener, der har betydning for de målte markører.

5.4 Konklusion

Samlet set er der således en del belæg for, at markører af mulig betydning for hjerte-kar-sygdomme, herunder blodtryk, plasma kolesterol og homocystein, kan påvirkes direkte gennem øget indtag af frugt og grøntsager, mens der er noget svagere evidens for påvirkning af markører relateret til kræftsygdomme. Frugt og grøntsager synes desuden at kunne medvirke til antioxidation af lipider og DNA, men betydningen af dette for sygdomsrisiko er ikke kendt.

Tabel 5.1: Kostinterventionsforsøg med frugt og grønt. Biomarkører for oxidation og antioxidation.

Design	Kontrolleret kost	Deltagere	Varighed	Kostændring	Biomarkør og effekt ^{a,b}	Ref.
overkrydsning, blindt for prøvetager	nej (specialfremstillet burger udleveret i test- og kontrolperioder)	22 rygere (19-49 år)	2 x 3 uger kost, 2 uger imellem	40g tørrede grøntsager (sv. t. 500g friske)	(+): TEAC (0): Co, CoE, P-GSH, P-GSr, PMDA, P8-EPG	(van den Berg <i>et al.</i> , 2001)
overkrydsning, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	32 mænd (18-50år), heraf 13 rygere	2 x 6 uger, 3 uger imellem	4 kapsler tørret frugt og grønt, vægt ikke angivet	(0): FRAP	(Samman <i>et al.</i> , 2003)
overkrydsning, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	33 kvinder og 26 mænd (40-60 år)	2 x 7 uger, ingen mellemp periode	1,7g tørret frugtjuice + 1,5g tørret grøntsagsjuice daglig	(0): U8-OH-dG	(Kiefer <i>et al.</i> , 2004)
parallelt, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	59 studerende (21-53 år), heraf 23 mænd	11 uger	4 kapsler tørret frugt og grønt, vægt ikke angivet	(+): ORAC, (-): L-TUNEL	(Nantz <i>et al.</i> , 2006)
parallelt med kontrolgrupper, blindt for prøvetager	ja	77 raske mænd og kvinder (19-50 år)	6 uger	lavt (170g) eller højt (815g) indtag af bær, æbler og grøntsager	(0): U8-EPG, LTT, P-MDA ^c	(Freese <i>et al.</i> , 2002b; Freese <i>et al.</i> , 2004)
parallel med kontrolgrupper, blindt for prøvetager	ja	43 raske mænd og kvinder (23-50 år)	25 dage + 3d indkøringsperiode og 28 dage opfølgning	600g frugt og grøntsager (sammensat efter danskernes kostvaner)	(+): LTT, AAS (0): Co, CoE, FRAP, TEAC, U8-OH-dG, U8-EPG	(Møller <i>et al.</i> , 2003; Dragsted <i>et al.</i> , 2004; Dragsted <i>et al.</i> , 2005; Dragsted <i>et al.</i> , 2006)
Parallelt med to grupper	delvis (udleveret kostplan)	64 raske mænd og kvinder (23-81 år)	2 uger	3,6 serveringer frugt og grøntsager vs. 12,1 serveringer	(-) U8-EPG (-) L-8-OHdG	(Thompson <i>et al.</i> , 2005a)
Parallelt med to grupper	delvis (udleveret kostplan)	106 raske kvinder (>21 år, gennemsnit 49år)	2 uger	8-10 serveringer daglig med høj (18 plantefamilier) eller lav (5 plantefamilier) botanisk diversitet	(-): L-8-OHdG	(Thompson <i>et al.</i> , 2006)
parallel med kontrolgrupper	nej (kun kostrådgivning, compliance-markør mangler i denne undersøgelse)	122 premeno-pausale kvinder med brystkræft i familien. (21-50 år)	12 måneder	forøgelse fra <5-9 serveringer af frugt og grønt/dag	(0): P8-EPG	(Chen <i>et al.</i> , 2004)
parallel med kontrolgruppe	nej (kun kostrådgivning)	246 kvinder, ikke-rygere (24-69år)	4 uger	fra 3,6-9,2 serveringer af frugt og grønt/dag	(-): U8-EPG	(Thompson <i>et al.</i> , 2005b)
parallel med kontrolgruppe	delvis (udleveret kostplan)	28 ældre, raske kvinder (27-80 år)	14 dage	Forøgelse fra 580 til 1200 g/dag	(-): U8-EPG; (0): L8-OH-dG; U8-OH-dG; U-MDA	(Thompson <i>et al.</i> , 1999)
parallel med kontrolgrupper	nej (testgruppen fik instruktion om at spise bestemte grøntsager)	27 ældre mænd og kvinder (65-85 år)	5 uger	omtrentlig fordobling af visse karotenholdige grøntsager	(0): ORAC, S-MDA, U8-OH-dG, LPO; Ualk ^d	(Nelson <i>et al.</i> , 2003)

Design	Kontrolleret kost	Deltagere	Varighed	Kostændring	Biomarkør og effekt ^{a,b}	Ref.
sekventiel uden kontrolgruppe	nej (grøntsagsprodukter udleveret som tilskud i testperioderne)	23 mænd (27-40 år)	2 uger uden mellempriorer	forøgelse med 330 ml tomatjuice, 330 ml gulerodsjuice; 10g tørret spinatpulver	tomatjuice: P-MDA (-); LTT (+); I øvrigt (0): FRAP, P-MDA, LTT,	(Bub <i>et al.</i> , 2000)
sekventiel uden kontrolgruppe	Nej (kostdagbog ført over frugt/grøntindtag)	18 mænd (18-63 år)	3 uger midt i en 9-ugers periode med 1g fiskeolie daglig	5 portioner frugt og grøntsager daglig	(+) ORAC (-) LTT	(Roberts <i>et al.</i> , 2003)
sekventiel uden kontrolgruppe	nej (frugtjuicer indtaget på laboratoriet)	10 mænd (25-26 år)	én dosis af én frugtjuice med 2 timers follow-up. Ét døgns mellempriorer	150ml frugtjuice (sekventielt: æble, applesin, fersken, kiwi, blomme, melon, vandmelon, drue)	Alle juicer: Fald i plasma antioxidativ kapacitet efter 90 min. Druer: Fortsat fald efter 120 min.	(Ko <i>et al.</i> , 2005)

^aBiomarkørerne er: AAS, 2-aminoadipinsyre i plasma proteiner (oxideret lysin i plasma protein); Co, comet assay (mål for brud på DNA); CoE, forøgelse i comet assay efter endonuclease behandling (mål for oxidative skader på DNA); FRAP, 'ferric reducing ability of plasma' (mål for plasma evne til at reducere oxidanter); GSR, ratio mellem reduceret og oxideret glutathion i plasma (mål for antioxidativ status). L-8-OHdG, 8-hydroxy-deoxyguanosin i lymfocytter (oxidativ DNA-skade i hvide blodlegemer); LTT, lipoprotein lag-time (plasma lipoproteineres modstandsdygtighed mod oxidation); L-TUNEL, DNA-strengbrud i lymfocytter (mål for brud på DNA); ORAC, oxygenradikalabsorberende kapacitet (antioxidant kapacitetsmål for plasma); P8-EPG, plasma 8-isoprostan F-2a (oxidativ skade på fedtstoffer i cellemembraner); PC=O, plasma proteincarbonyler (oxidative skader i plasma proteiner); P-GSH, plasma glutathion; P-GSR, plasma ratio mellem reduceret og oxideret glutathion; PMDA og SMDA, malondialdehyd i plasma/serum (mål for fedtharskningsprodukter i plasma eller serum); TEAC, trolox ekvivalent antioxidativ kapacitet (mål for plasmas evne til at modstå oxidation); U8-OH-dG, urinudskillelse af 8-OH-dG (mål for samlet oxidativ skade på DNA og dets byggesten i kroppen); U8-EPG, urinudskillelse af 8-isoprostan F-2a (samlet oxidativ skade på fedtstoffer i cellemembraner); U-MDA, urinudskillelse af malondialdehyd (samlet mål for harskning af kroppens fedt);

^b(+), signifikant øget efter frugt/grønt; (0), ingen signifikant effekt; (-), signifikant sænket efter øget frugt/grønt.

^cundersøgelsen blev ikke analyseret for effekten af frugt og grøntsager alene, men i kombination med et ændret fedtsyremønster, der også indgik i interventionen.

^dDet rapporteres i publikationen at U8-OH-dG og Ualk er signifikant forskellig ved forsøgets afslutning, men de publicerede resultater viser, at forskellene allerede eksisterede inden kostinterventionen og dermed skyldes utilstrækkelig randomisering.

Tabel 5.2: Korte kostinterventionsforsøg med frugt og grøntsager eller med enkeltprodukter. Biomarkører for blodtryk, kolesterol, blodlipider, homocystein m.v.

Design	Kontrolleret kost	Deltagere	Varighed	Kostændring	Biomarkør og effekt ^{a,b}	Ref.
overkrydsning, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	32 mænd (18-50år), heraf 13 rygere	2 x 6 uger, 3 uger imellem	4 kapsler tørret frugt og grønt, vægt ikke angivet	(-): P-homocystein	(Samman <i>et al.</i> , 2003)
overkrydsning	nej (kosttilskud udleveret)	18 diabetikere (53-75 år)	2 x 4 uger	26 eller 52g tørret æblepulver	(+ kun højeste dosis): P-chol, VLDL-C (0): HDL-C, LDL-C, P-trig,	(Mahalko <i>et al.</i> , 1984a)
parallelt med kontrolgrupper	ja	96 mænd og kvinder (19-50 år)	6 uger	lavt (170g) eller højt (815g) indtag af bær, æbler og grøntsager	(0): P-chol, P-trig, HDL-C, LDL-C, apo B-100, plat, platA, U-TXB2, L-PKC, P-select, P-ICAM, S-CRP, S-aP ^c	(Freese <i>et al.</i> , 2002a; Freese <i>et al.</i> , 2004)
parallel med kontrolgrupper, blindt	ja	43 mænd og kvinder (23 – 50 år)	25 dage + 3d indkøringsperiode og 28 dage opfølgning	600g frugt og grøntsager (sammensat efter danskernes kostvaner)	(-): P-chol, LDL-C, P-homocystein (0): HDL-C, P-trig	(Dragsted <i>et al.</i> , 2004; Dragsted <i>et al.</i> , 2006)
parallel med kontrolgrupper	nej (kun kostrådgivning, compliance-markør mangler i denne undersøgelse)	122 premenopausale kvinder med brystkræft i familien (21-50 år).	12 måneder	forøgelse fra <5-9 serveringer af frugt og grønt/dag	(0): P-chol, P-trig, LDL-C, HDL-C	(Chen <i>et al.</i> , 2004)
parallel med kontrolgruppe	nej (kun kostrådgivning, compliance-markør mangler i denne undersøgelse)	15 fede kvinder (32,6 ± 5,8 år)	8 uger	lavt eller højt frugtindtag kombineret med hypokalorisk kost.	(0): P-chol, LDL-C, HDL-C, P-trig	(Rodriguez <i>et al.</i> , 2005)
parvis med kontrol	nej (æblefibre udleveret)	76 raske mænd (38 matchede par, 30-50 år)	131 dage	2 ekstra æbler / dag	(-): P-chol	(Gormley <i>et al.</i> , 1977)
longitudinelt uden kontrolgruppe	nej (frugt og grøntsager udleveret daglig)	15 hypertensive mænd (alder ikke angivet)	8 uger	200g frugtsalat og 100g kogte grøntsager daglig	(-): P-chol, LDL-C, P-trig (0): HDL-C	(Adebawo <i>et al.</i> , 2006)
longitudinelt uden kontrolgruppe	nej (kosttilskud udleveret)	33 børn og voksne med højt kolesteroltal (8-73 år)	4 uger	17 g blandet æblefiber og guar gummi fibre	(+): HDL-C (-): P-chol, LDL-C, LDL-C/HDL-C ratio	(Pirich <i>et al.</i> , 1992)

^aBiomarkørerne er: apo B-100; antistoffer mod apolipoprotein B100 (markør for reaktion på højt LDL-niveau); HDL-C, HDL kolesterol (det 'gode' kolesterol); LDL-C, LDL kolesterol (det 'dårlige' kolesterol); L-PKC, lymfocyt protein kinase C (mål for lymfocytaktivering); P-chol, plasma total-kolesterol; P-hom, plasma homocystein; P-ICAM, plasma intercellulært adhæsionsmolekyle (mål for tendens til blodkoagulation); plat, blodpladetal; platA, blodpladeaggregering (blodpladernes tendens til at klistre sammen); P-select, plasma selektin; P-trig, plasma triacylglyceroler; S-CRP, serum C-reaktivt protein; S-aP, serum anti-prothrombin; U-TXB2, urin 2,3-dinorthromboxan B₂.

^b(+), signifikant øget efter frugt/grønt; (0), ingen signifikant effekt; (-), signifikant sænket efter øget frugt/grønt.

^cundersøgelsen blev ikke analyseret for effekten af frugt og grøntsager alene, men i kombination med et ændret fedtsyremønster, der også indgik i interventionen.

Tabel 5.3: Kostinterventionsforsøg med frugt og grønt. Biomarkører for ændringer i forsvarsenzymer og DNA-skade.

Design	Kontrolleret kost	Deltagere	Varighed	Kostændring	Biomarkør og effekt ^{a,b}	Ref.
overkrydsning, blindt	nej (specialfremstillet burger udleveret i test- og kontrolperioder)	22 rygere (19-49 år)	2 x 3 uger kost, 2 uger imellem	40g tørrede grøntsager (sv. t. 500g friske)	(0): P-GST- α , (-): P-GST- π	(van den Berg <i>et al.</i> , 2001)
overkrydsning, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	33 kvinder og 26 mænd (40-60 år)	2 x 7 uger, ingen mellemprioriode	1,7g tørret frugtjuice + 1,5g tørret grøntsagsjuice daglig	(0): U8-OH-dG	(Kiefer <i>et al.</i> , 2004)
parallelt, dobbelblindt	nej (kosttilskud udleveret)	59 studerende (21-53 år), heraf 23 mænd	11 uger	4 kapsler tørret frugt og grønt, vægt ikke angivet	(-): L-TUNEL	(Nantz <i>et al.</i> , 2006)
parallel med kontrolgrupper, blindt	ja	43 mænd og kvinder (23-50 år)	25 dage + 3d indkøringsperiode og 28 dage opfølgning	600g frugt og grøntsager (sammensat efter danskernes kostvaner)	(+): E-Gpx (0): E-CAT, E-GR, E-SOD, E-GST, L-AhRR, L-ERCC1, L-Fra-1, L-GCLC, L-Gpx, L-OGG1, Co, CoE, U8-OH-dG	(Vogel <i>et al.</i> , 2002; Moller <i>et al.</i> , 2003; Dragsted <i>et al.</i> , 2004; Dragsted <i>et al.</i> , 2005; Dragsted <i>et al.</i> , 2006)
parallel med kontrolgruppe	delvis (udleveret kostplan)	28 kvinder (27-80 år)	14 dage	Forøgelse fra 580 til 1200 g/dag	(0): L8-OH-dG; U8-OH-dG	(Thompson <i>et al.</i> , 1999)
parallel med kontrolgrupper	nej (testgruppen fik instruktion om at spise bestemte grøntsager)	60 ældre mænd og kvinder (65-85 år)	5 uger	omtrentlig fordobling af visse karotenholdige grøntsager	(0): U8-OH-dG ^c	(Nelson <i>et al.</i> , 2003)
cross-sectionelt, observationelt	nej (egen kost)	83 mænd og 120 kvinder i Seattle-området (20-40 år)	øjebliksbillede	<2.5 vs. >4.5 serveringer frugt og grønt/dag	(-): P-betagluc	(Lampe <i>et al.</i> , 2002)

^aBiomarkørerne er: Co, comet assay (mål for brud på DNA); CoE, forøgelse i comet assay efter endonuclease behandling (mål for oxidative skader på DNA); E-CAT, erythrocyt katalase; E-GR, erythrocyt glutathionreduktase; E-SOD, erythrocyt superoxiddismutase; E-GST, erythrocyt glutathionperoxidase; L-AhRR, Ah-receptor repressor mRNA i leucocytyter; L-ERCC1, excisionsreparation krydskomplementerende faktor-1 mRNA i leucocytyter; L-Fra-1, elektrofil-response-element repressor mRNA i leucocytyter; L-GCLC, glutamyl-cysteinyl ligase katalytisk enhed mRNA i leucocytyter; L-Gpx, glutathion peroxidase type 1 mRNA i leucocytyter L-OGG1, 8-oxoguanin glykosylase type 1 mRNA i leucocytyter; L-8-OHdG, 8-hydroxo-deoxyguanosin i lymfocytyter (oxidativ DNA-skade i hvide blodlegemer); L-TUNEL, peroxid-induceret DNA-strengbrud i lymfocytyter (mål for DNAs modstandsdygtighed mod brud); P-betagluc, plasma betaglucuronidase (proxymål for lever betaglucuronidase); P-GST α , plasma glutathion-S-transferase type α ; P-GST π , plasma glutathion-S-transferase type π ; U8-OH-dG, urinudskillelse af 8-OH-dG (mål for samlet oxidativ skade på DNA og dets byggesten i kroppen);

^b(+), signifikant øget efter frugt/grønt; (0), ingen signifikant effekt; (-), signifikant sænket efter frugt/grønt.

^cDet rapporteres i publikationen, at U8-OH-dG og Ualk er signifikant forskellig ved forsøgets afslutning, men de publicerede resultater viser, at forskellene allerede eksisterede inden kostinterventionen og dermed skyldes utilstrækkelig randomisering.

8 Frugt og grøntsager i forebyggelse af sygdomme

8.1 Hjerte-kar-sygdomme

Hjerte-kar-sygdomme omfatter en række forskellige sygdomme, som alle har det tilfælles at de involverer hjertet og kroppens karsystem (arterier, vener og lymfekar). Hjerte-kar-sygdomme domineres imidlertid af de iskæmiske hjertesygdomme (IHD; undertiden benævnt koronar hjertesygdom; udgøres af atherosklerotiske sygdomme i hjertets karsystem; omfatter akut myokardieinfarkt ("blodprop i hjertet"), kronisk iskæmisk hjertesygdom og/eller andre iskæmiske hjertesygdomme) og cerebrovaskulære sygdomme (CVD; sygdomme i hjernens karsystem; omfatter subaraknoidalblødning, intracerebral blødning, cerebralt infarkt og ikke-typebestemt *stroke*). Den nyere publicerede litteratur om sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og sygdomsrisiko arbejder almindeligvis med ovennævnte inddeling. Total hjerte-kar-sygdom omfatter som regel kun summen af de iskæmiske hjertesygdomme og de cerebrovaskulære sygdomme, og medtager eksempelvis ikke forhøjet blodtryk (hypertension) eller perifere atherosklerotiske karsygdomme, som definitorisk er omfattet af hjerte-kar-sygdomme.

Der er påvist flere uafhængige modificerbare risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, herunder forhøjet blodtryk, dyslipidæmi og fedme samt insulinresistens og diabetes. Frugt og grøntsager formodes at virke gennem disse risikofaktorer, men da de enkelte risikofaktorer formentlig ikke har samme vægt for risikoen for IHD og CVD, er det alene af den grund formålstjenligt at beskrive sammenhængen for de 2 sygdomsgrupper separat.

Ved den tidligere opdatering fra 2002 var konklusionen, at sammenhængen mellem et højt indtag af frugt og grøntsager og nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom var relativt stærk indenfor det undersøgte indtagsinterval på mellem 3 og 10 portioner om dagen. Ved højt indtag af frugt og grøntsager (600-900 g/dag) fandtes risikoreduktioner på mellem 30 og 70 %. Der kunne desuden konstateres en dosis-respons-sammenhæng. Således viste undersøgelserne, at for hver portion indtaget af frugt og grøntsager blev øget nedsattes risikoen for hjerte-kar-sygdom med 5-10 %.

8.1.1 Total hjerte-kar-sygdom

Total hjerte-kar-sygdom omfatter summen af IHD og CVD. I år 2000 kunne der registreres godt 20.000 dødsfald som følge af hjerte-kar-sygdom, nogenlunde ligeligt fordelt mellem mænd og kvinder. Halvdelen af dødsfaldene skyldtes IHD, og en fjerdedel CVD. Hjerte-kar-sygdom er den hyppigste dødsårsag i Danmark.

Der er flere mulige virkningsmekanismer for en nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom ved højt indtag af frugt og grøntsager. De mekanismer, der især har været i fokus, er hæmmet oxidation af LDL-kolesterol (som følge af indholdet af antioxidanter), nedsat koncentration af LDL-kolesterol i blodet (kostfibre), blodtryks-sænkning (kalium, magnesium) og nedsat sammenklumpning af blodplader samt nedsat migration og proliferation af glatte muskelceller i karvæggen (kalium).

Prospektive kohorte-undersøgelser. Siden 2002 er der publiceret resultater fra 3 prospektive kohorteundersøgelser, som har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og for risiko for hjerte-kar-sygdom (Hung *et al.*, 2004) og død som følge af hjerte-kar-sygdom (Rissanen *et al.*, 2003; Genkinger *et al.*, 2004) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.1). I en samlet analyse blandt 71.910 deltagere i Nurses' Health Study og Health Professionals' Follow-up Study blev der fundet nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom hos personer med de højeste indtag af

frugt og grøntsager. Risikoreduktionen (RR) var 12 % blandt deltagerne med det højeste indtag af frugt og grøntsager, 13 % blandt deltagerne med det højeste indtag af frugt og 7 % blandt deltagerne med det højeste indtag af grøntsager. Samme undersøgelse undersøgte sammenhængen mellem indtaget af specifikke grupper af frugter og grøntsager og risiko. Det kunne vises, at risikoen for hjerte-kar-sygdom blev reduceret med henholdsvis 6 % og 11 % for hver gang indtaget af vitamin C-rige frugter og grøntsager eller grønne bladgrøntsager øgedes med 1 portion (Hung *et al.*, 2004). De 2 øvrige (og mindre) undersøgelser fandt også en lavere risiko for hjerte-kar-sygdom ved højt indtag af frugt og grøntsager, men sammenhængene var ikke signifikante (Rissanen *et al.*, 2003; Genkinger *et al.*, 2004).

Interventionsundersøgelser: I Women' Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI) (Howard *et al.*, 2006b), en randomiseret undersøgelse omfattende godt 48.000 postmenopausale kvinder, hvis primære formål var at undersøge effekten af en fedtreduceret kost på risikoen for brystcancer og colorectal cancer, kunne der efter 8 år ikke påvises nogen forskel hjerte-kar-sygdom mellem interventionsgruppen og kontrolgruppen til trods for et øget indtag på omkring 1 portion frugt og grøntsager (indtag 4,9 portioner målt efter 6 år) i interventionsgruppen.

Specielt resultaterne fra de pooled Nurses' Health Study og Health Professionals Study bestyrker en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for total hjerte-kar-sygdom. WHI-studiet var uden effekt på hjerte-kar-sygdom, men undersøgelsens primære opgave var at undersøge effekten af en fedtfattig kost på kræftisiko.

8.1.2 Iskæmisk hjertesygdom

Iskæmisk hjertesygdom udgøres af sygdomme, der rammer hjertets blodforsyning (kaldes i engelsksproget litteratur for *coronary heart disease*). Den hyppigste sygdom blandt de iskæmiske hjertesygdomme er den akutte blodprop (akut myokardieinfarkt). Godt 33.000 personer i 2000 blev indlagt med IHD (2/3) eller døde med IHD (1/3) som primær årsag. IHD er årsag til godt 20 % af samtlige dødsfald i Danmark. Sygdommen rammer især de ældre aldersgrupper, men for mænd sker godt en tredjedel af dødsfaldene før 75 års alderen, medens hver ottende kvinde er under 75 år. Det skønnes, at omkring en kvart million danskere har kroniske gener som følge af IHD. Dødeligheden har fra 1930 til midten af 1960'erne været kraftigt stigende, men har siden været faldende for mænd. For kvinder har dødeligheden været faldende siden 1950.

Prospektive kohorte-undersøgelser: 3 prospektive kohorteundersøgelser og 1 meta-analyse har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for IHD (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.2).

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studiet inkluderede over 15.000 mænd og kvinder og omfattede 535 nye tilfælde af IHD over en periode på 11 år (Steffen *et al.*, 2003). Undersøgelsen fandt ingen signifikant beskyttelse overfor IHD hos deltagerne med det højeste indtag af frugt og grøntsager (RR: 0,82; 95 % KI: 0,57-1,17; P =0,29). ARIC-studiet kunne derimod demonstrere en beskyttende effekt for pludselig hjertedød hos personer med et hyppigt indtag af nødder (RR: 0,53; 95 % KI: 0,30-0,92; P =0,01)(Albert *et al.*, 2002).

I undersøgelsen Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) fulgtes to populationer i alderen 50-59 år fra henholdsvis Frankrig og Nordirland i 5 år for IHD (Dauchet *et al.*, 2004). I alt 8.087 personer indgik og i observationstiden fik 249 personer blodprop i hjertet. Der fandtes nedsat risiko ved et højt indtag af frugt, som var forklaret ved en omvendt sammenhæng i Nordirland, men ikke i Frankrig. Indtaget af citrusfrugter fandtes omvendt forbundet med risiko (RR

0,64; 95 % KI: 0,41-0,99). Der fandtes ingen signifikant sammenhæng med indtaget af frugt og grøntsager eller med indtaget af grøntsager alene.

I det mindre Baltimore Longitudinal Study of Aging kunne der efter en observationsperiode på i gennemsnit 18 år demonstreres nedsat dødelighed af IHD ved større indtag af frugt plus grøntsager og af grøntsager, medens der ikke fandtes sammenhæng med indtaget af frugt (Tucker *et al.*, 2005).

Physicians' Health Study inkluderede over 21.000 mænd og omfattede 201 nye tilfælde af dødelig IHD over en periode på 17 år (Albert *et al.*, 2002). Undersøgelsen fandt en nedsat risiko for dødelig IHD, især pludselig hjertedød (RR: 0,53; 95 % KI: 0,30-0,92; $P < 0,01$), blandt den gruppe af mænd som spiste nødder to gange ugentligt eller oftere.

En meta-analyse, som inkluderede 6 prospektive kohorteundersøgelser fandt omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for IHD (Dauchet *et al.*, 2006). Analysen, som omfattede i alt 91.379 mænd, 129.701 kvinder og 7.007 cases viste en reduktion i risiko på 4 % (RR: 0,96; 95 % KI: 0,93-0,99; $P = 0,0027$) ved øget indtag af 1 portion frugt og grøntsager og på 7 % (RR: 0,93; 95 % KI: 0,89-0,96; $P < 0,0001$) ved øget indtag af 1 portion frugt. Der fandtes også nedsat risiko ved øget indtag af grøntsager, men undersøgelserne var heterogene med hensyn til *outcome*.

Interventionsundersøgelser. I WHI-studiet (omtalt ovenfor) kunne ikke påvises effekt på risikoen for IHD. Der var dog i gruppen med det højeste indtag af frugt og grøntsager ($\geq 6,5$ portioner/dag) en tendens til nedsat risiko (HR: 0,89; 95 % KI: 0,74-1,06; $P = 0,11$).

De 3 prospektive undersøgelser, som er tilkommet siden 2002, omfatter alle relativt små populationer. Selv om resultaterne har været divergerende, er der dog tale om større eller mindre risikoreduktioner for IHD ved højt indtag af frugt og/eller grøntsager. Konklusionen er derfor fortsat, at øget indtag af frugt og grøntsager nedsætter risikoen for IHD.

8.1.3 Cerebrovaskulær sygdom

Hvert år rammes godt 10.000 danskere af CVD. Det er hyppigst ældre mennesker, der får en CVD, men omkring 15 % er under 60 år. Op mod hver fjerde patient dør indenfor det første år, og mange overlevende har svære handicap. De hyppigste cerebrovaskulære sygdomme er iskæmisk CVD og hæmorrhagisk CVD. Risikofaktorer for de to sygdomme er formentlig forskellige, fx synes et højt kolesterolniveau ikke at have indflydelse på (eller endog nedsætte) risikoen for hæmorrhagisk CVD. I Danmark er iskæmisk CVD hyppigst. De foreslåede mekanismer er beskrevet ovenfor.

Prospektive kohorte-undersøgelser. Tre prospektive kohorteundersøgelser (Sauvaget *et al.*, 2003; Steffen *et al.*, 2003; Johnsen *et al.*, 2003) og 2 meta-analyser (Dauchet *et al.*, 2005; He *et al.*, 2006) har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle CVD (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.3). To af undersøgelserne (Sauvaget *et al.*, 2003; Johnsen *et al.*, 2003) finder en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for iskæmisk CVD. Den fundne risikoreduktion (RR) er på omkring 30 %. Derimod fandtes ingen sammenhæng med iskæmisk CVD i det mindre, men længere forløbende, ARIC-studie (Steffen *et al.*, 2003). Nagasaki Life Span-studiet (Sauvaget *et al.*, 2003) viste omvendt sammenhæng mellem risiko for hæmorrhagisk CVD og indtaget af frugt og grøntsager hos såvel mænd som kvinder, men ingen sammenhæng med indtaget af grøntsager. Samme undersøgelse viste også omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for total CVD.

I den danske Kost, Kræft og Helbred-kohorte blev ikke fundet signifikant sammenhæng mellem indtaget af grøntsager og risikoen for iskæmisk CVD (RR: 1,00; 95 % KI: 0,66-1,53; P =0,57), medens sammenhængen var signifikant for indtaget af frugt (RR: 0,60; 95 % KI 0,38-0,95; P =0,02) (Johnsen *et al.*, 2003).

Der er gennemført 2 meta-analyser om sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for CVD (Dauchet *et al.*, 2005; He *et al.*, 2006). Begge undersøgelser inkluderede prospektive kohorteundersøgelser publiceret mellem 1995-2003. Den første analyse inkluderede 7 prospektive kohorteundersøgelser, som alle havde brugt validerede kostregistreringsmetoder. Analysen viste en omvendt og lineær (dosis-respons) sammenhæng mellem det daglige indtag af frugt og grøntsager og risikoen for CVD. Risikoen for CVD blev reduceret med 5 % (RR: 0,95; 95 % KI: 0,92-0,97) for hver gang det daglige indtag af frugt og grøntsager blev øget med 1 portion (106 g), 11 % (RR: 0,89; 95 % KI: 0,85-0,93) for hver gang indtaget af frugt blev øget med 1 portion og 3 % (RR: 0,97; 95 % KI: 0,92-1,02; ikke signifikant) for hver gang indtaget af grøntsager blev øget med 1 portion (Dauchet *et al.*, 2005). Den senest publicerede meta-analyse inkluderede 9 prospektive kohorteundersøgelser og viste, at et dagligt indtag på >5 portioner af frugt og grøntsager, hvilket modsvarer et niveau på > 400 g om dagen, var forbundet med en nedsat risiko for CVD på 26 % (RR: 0,74; 95 % KI: 0,69-0,79) sammenlignet med et indtag på <3 portioner. Yderligere analyser viste, at et dagligt indtag af >5 portioner frugt alene og grøntsager alene havde samme beskyttende effekt på risikoen for CVD (He *et al.*, 2006).

Interventionsundersøgelser: WHI-studiet (se ovenfor) kunne ikke vise forskel i risikoen for *stroke* mellem interventionsgruppen og kontrolgruppen.

Den omvendte sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for CVD er således siden 2002 blevet yderligere bestyrket.

8.1.4 Perifere karsygdomme

De perifere karsygdomme domineres af atherosklerotiske sygdomme i benenes kar. I Danmark har omkring 50.000 personer symptomgivende atherosklerotisk karsygdom i benene.

Prospektive kohorte-undersøgelser: En undersøgelse af den amerikanske Health Professionals-kohorte viste ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager eller undergrupper af frugt og grøntsager og risikoen for perifer karsygdom i benene, med undtagelse af korsblomstrede grøntsager, hvor der fandtes en omvendt sammenhæng mellem indtag og risiko; for hver daglig portion af korsblomstrede grøntsager nedsattes risikoen med 30 % (RR: 0,70; 95 % KI: 0,50-0,97) (Hung *et al.*, 2003) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.4).

Endelig skal nævnes, at højt indtag af frugt og grøntsager muligvis kan nedsætte risikoen for dyb venetrombose og lungeemboli. I ARIC-studiet fulgtes 14.962 personer gennem 12 år. Indtaget af frugt og grøntsager blev estimeret ved indgangen i undersøgelsen og efter 6 år. Der kunne demonstreres en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for venøs trombotisk sygdom (RR: 0,59; 95 % KI: 0,36-0,99; P =0,03) (Steffen *et al.*, 2007).

Der er endnu for få undersøgelser til at konkludere på en eventuel sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for perifer karsygdom.

8.1.5 Konklusion om hjerte-kar-sygdomme

Siden den seneste gennemgang i 2002 af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og hjerte-kar-sygdom er der publiceret yderligere 9 kohorteundersøgelser, 3 med data for total hjerte-kar-sygdom, 3 med data for IHD, 3 med data for CVD, og 1 undersøgelse med data for perifer atherosklerotisk karsygdom. I næsten alle undersøgelserne er der påvist en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt plus grøntsager, samt af frugt og grøntsager isoleret, og risiko for alle former for hjerte-kar-sygdom, og i mange af undersøgelserne har sammenhængen været markant og signifikant. Konklusionen fra den tidligere gennemgang er således uændret, men yderligere bestyrket – at højt indtag af frugt og grøntsager nedsætter risikoen for hjerte-kar-sygdom. Konklusionen hviler på prospektive kohorteundersøgelser, idet der ikke findes randomiserede interventionsundersøgelser, hvor det primære formål har været at undersøge effekten af øget indtag af frugt og grøntsager på sygdomsrisiko.

Hyppigt indtag af nødder er forbundet med en nedsat risiko for dødelig IHD, især pludselig hjertedød. Sammenholdes disse fund med resultaterne fra andre store kohorteundersøgelser, hvor der også er fundet en omvendt sammenhæng med risikoen for IHD, samt den gavnlige effekt af nødder på blodets lipidprofil demonstreret i randomiserede undersøgelser, er det sandsynligt at et øget indtag af nødder kan medvirke til at nedsætte risikoen for IHD. For øvrige undergrupper af frugt og grøntsager er der ikke tilstrækkelig evidens for en sammenhæng med risiko. Juice og frugtsafter i øvrigt er som regel inkluderet i frugtgruppen, men ikke undersøgt særskilt med hensyn til en eventuel beskyttende virkning overfor hjerte-kar-sygdom. Det samme kan siges om tørrede frugter.

Tabel 6.1: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for total hjerte-kar-sygdom.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Rissanen et al., 2003	Finland	Repræsentativ (Kuopio Heart Disease Risk Factor Study)	2641 M	12,8	42-60	4 d fødevarer registrering. Indtaget blev bestemt ved start.	Total hjertedød 245	Høj vs. lav kvintil >408 g/d vs. <133 g/d	Høj vs. lav kvintil F + G, Bær: 0.66 (0.28-1,55); P: 0,127 Energikorrigeret	Lavt indtag af F+G.
Hung et al., 2004	USA	Sygeplejere og sundhedsarbejdere (Nurses' Health Study; Health Professionals' Follow-up Study)	71910 K 37725 M	14 K 12 M	30-55 K 40-75 M	FFQ I NHS blev indtaget bestemt i 1980, 84, 86, 90, 94. FFQ omfattede 61 fødevarer, herunder 6 (15) F, 11 (28) G og 3 kartofler I HPFS blev indtaget bestemt i 1986, 90, 94). FFQ spurgte til 15 F, 30 G og 3 kartofler Valideret	Total hjertesygdom Kvinder: 1964 Mænd: 1670	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag: Kvinder F+G: 9.18 vs. 2,65 F: 4,47 vs. 0,68 G: 5,52 vs. 1,46 Mænd F+G: 9.42 vs. 2,61 F: 4,41 vs. 0,72 G: 5,58 vs. 1,41	RR pr. 5 portioner stigning i F+G indtag F+G: 0,88 (0,81-0,95) RR pr. 3 portioner stigning i F eller G indtagelse F: 0,87 (0,80-0,94) G: 0,93 (0,86-1,00) RR pr. 1 portion stigning i else af: Grønne bladgrøntsager: 0,89 (0,83-0,96) Vitamin C rige F+G: 0,94 (0,91-0,98) Energikorrigeret	Den beskyttende effekt af F + G var størst blandt nuværende rygere.
Genkinger et al., 2004	USA	Ræpræsentativ (Odyssey Cohort)	6151 M+K	12	30-93	FFQ Indtaget blev bestemt i 1989 og omfattede 61 fødevarer. Kartofler ekskluderet.	Total hjertedød 378	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag F+G : 4,89 vs. 0,87	Høj vs. lav kvintil F+G: 0,76 (0,54-1,06); P: 0,15	

Tabel 6.2: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for iskæmisk hjertesygdom.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Steffen et al., 2003	USA	Repræsentativ (Artherosclerosis Risk in Communities)	11940 M+K	11	45-64	Semikvantitativ FFQ, omfattende 66 fødevarer, heraf 7 F og 15 G inklusiv kartofler dog eksklusiv pommes frites, interview administreret. Indtaget blev bestemt ved start og efter 6 år. Valideret	IHD 535 CVD 214	<u>Høj vs. lav kvintil</u> <u>Portioner per dag:</u> 7,5 vs. 1,5	<u>Høj vs. lav kvintil</u> IHD F+G: 0,82 (0,57-1,17; P: 0,29 CVD F+G: 0,94 (0,54-1,63); P: 0,40	25% af M og K indtog mere end 5 portioner F+G dagligt.
Dauchet et al., 2004	Frankrig og Nordirland	Ikke-repræsentativ (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME))	8.087 M	5	50-59	FFQ omfattende 2 kategorier af frugt (citrusfrugt og anden frugt) og 2 kategorier af grøntsager (rå og tilberedte grøntsager)	Iskæmisk hjertesygdom 249	<u>Høj vs. lav tertil</u> <u>Portioner pr. dag</u> F+G: $\geq 2,60$ vs. $\leq 1,57$ F: $\geq 1,29$ vs. $\leq 0,57$ G: $\geq 1,5$ vs. $\leq 0,79$	<u>Høj vs. lav tertil</u> F+G: 0,75 (0,49-1,15); P <0,09 F: 0,74 (0,48-1,14); P <0,05 G: 0,98 (0,82-1,18); P =0,98	Omvendt sammenhæng med indtaget af citrusfrugter. I Nordirland omvendt sammenhæng med indtag af frugt og indtag af frugt og grøntsager.
Tucker et al. 2005	USA	Ikke-repræsentativ (Baltimore Longitudinal Study of Aging)	501; M	18	34-80	7-dages kostregistrering	Iskæmisk hjertesygdom; død	Mængder ikke oplyst	<u>RR pr. portion stigning i indtag af F+G</u> : 0,84 (0,72-0,99) F: 0,97 (0,78-1,20) G: 0,65 (0,50-0,85)	Indtaget baseret på multiple kostregistreringer. Sammenhængen tiltog yderligere ved lavt indtag af mættet fedt.

Tabel 6.3: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for cerebrovaskulær sygdom.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Steffen et al., 2003	USA	Repræsentativ (Artherosclerosis Risk in Communities)	11940 M+K	11	45-64	Semikvantitativ FFQ, omfattende 66 fødevarer, heraf 7 F og 15 G inklusiv kartofler, eksklusiv pommes frites, interview administreret. Indtaget blev bestemt ved start og efter 6 år. Valideret	IHD 535 CVD 214	<u>Høj vs. lav kvintil</u> <u>Portioner per dag:</u> 7,5 vs. 1,5	<u>Høj vs. lav kvintil</u> IHD F+G: 0,82 (0,57-1,17; P: 0,29 CVD F+G: 0,94 (0,54-1,63); P: 0,40	25% af M og K indtog mere end 5 portioner F+G dagligt.
Johnsen et al., 2003	DK	Repræsentativ (Kost, Kræft og Helbred)	27177 M 29876 K	3,1	50-64	Semikvantitativ FFQ, omfattende 192 fødevarer, heraf 42 F+G. Kartofler ikke medtaget i analysen. Selv administreret Valideret	CVD 266	<u>Høj vs. lav kvintil</u> 673 g/d vs. 147 g/d	<u>Høj vs. lav kvintil</u> F+G: 0.72 (0.47, 1.12); P: 0,04 F: 0.60 (0.38, 0.95); P: 0,02 G: 1.00 (0.66, 1.53); P: 0,57 Energikorrigeret	Ingen signifikant sammenhæng mellem undergrupper af F+G og risiko for CVD. Stærkest sammenhæng ml. citrus frugt (RR: 0,67; 95% KI: 0,41-0,96) og andet frugt (RR: 0,67; 95% CU: 0,43-1,04).
Sauvaget et al., 2003	Japan	Repræsentativ (Nagasaki Life Span Study)	14966 M 23471 K	18	Gennem- snit (range) K: 58 (35-103) M: 54 (34-97)	FFQ, omfattende 22 fødevarer. Spurgt til grønne og gule grøntsager samt total frugt. Selv administreret. Valideret	CVD: 1926	Frekvens: dagligt vs. 0-1/uge	<u>RH: dagligt vs. 0-1/uge</u> CVD Mænd Grøn-gule G: 0,77 (0,62-0,95); P:0,0113 F: 0,65 (0,53-0,80); P:0,0001 Kvinder Grøn-gule G: 0,81 (0,68-0,96); P: 0,0125 F: 0,75 (0,64-0,88); P: 0,0001	Samme beskyttende effekt hos mænd og kvinder

Tabel 6.4: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for perifere karsygdomme.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Hung et al. 2003	USA	Sundhedsarbejdere (Health Professionals Follow-up)	44.059; M	12	40-75	FFQ	Atherosklerose i ben 295	Høj vs. lav kvintil <u>Portioner per dag</u> F+G: 9,43 vs. 2,61 F: 4,42 vs. 0,72 G: 5,58 vs. 1,41	Høj vs. lav kvintil F+G: 0,95 (0,62-1,44); P =0,60 F: 0,97 (0,64-1,48); P =0,30 G: 0,76 (0,50-1,17); P =0,08	Ingen sammenhæng med indtaget af citrus frugt eller juice, korsblomstrede G, grønne bladgrøntsager, vitamin C rige frugter og grøntsager, bælgfrugter og kartofler. Ikke signifikant for trend - med undtag af korsblomstrede G.

8.2 Kræft

Antallet af nye kræfttilfælde stiger stadig i Danmark, fra omkring 9.000 tilfælde i midten af 40'erne til over 32.000 tilfælde ved årtusindskiftet (Sundhedsstyrelsen, 2005). Det betyder, at hver tredje dansker vil blive diagnosticeret med en kræftsygdom, før de fylder 75 år. De 5 hyppigste kræftformer for kvinder i 2001 er brystkræft (4.006 tilfælde), alm. hudkræft (3.250 tilfælde), lungekræft (1.585 tilfælde), tyktarmskræft (1.256 tilfælde) og kræft i livmoderhulen (663 tilfælde). For mænd er de 5 hyppigste kræftformer alm. hudkræft (3.067 tilfælde), lungekræft (2.068 tilfælde), prostatakræft (1.997 tilfælde), tyktarmskræft (1.215 tilfælde) og kræft i urinblæren (1.168 tilfælde) (Sundhedsstyrelsen, 2005). Forebyggelse er helt afgørende, hvis vi skal nedbringe dette antal.

Der kommer til stadighed ny viden om sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og udviklingen af kræftsygdomme. Umiddelbart efter den seneste danske opdatering af vidensgrundlaget i 2002 (Ovesen et al., 2002), blev betydningen af et højt indtag af frugt og grøntsager i relation til forebyggelse af kræftsygdomme i 2003 evalueret af en ekspertgruppe på WHO's kræftforskningscenter i Lyon (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003). På trods af, at evidensen for en association generelt er svagere i de nyere kohorteundersøgelser, end den var i de tidligere case-control undersøgelser, fandt ekspertgruppen en sandsynlig evidens for, at indtaget af frugt beskytter mod udviklingen af kræft i spiserør, mavesæk og lunger, mens grøntsager sandsynligvis beskytter mod kræft i spiserør og tyk- og endetarm. Ekspertgruppen fandt en mulig evidens for, at frugt beskytter mod kræft i mundhule, svælg, nyre og urinblære, mens indtaget af grøntsager muligvis beskytter mod kræft i mundhule, svælg, mavesæk, strube, lunger, æggestokke og nyre. For alle øvrige kræftformer var der ikke tilstrækkelig med undersøgelser til, at ekspertgruppen kunne udtale sig om evidensen (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003). I en hollandsk rapport (Jansen & van de Vijver, 2004) angives den mulige stærkeste beskyttelse for kræft i mundhule, svælg og spiserør, samt lunger.

I det følgende opsummeres evidensen fra de prospektive kohorte-undersøgelser samt de ganske få interventionsundersøgelser, som er publiceret siden udarbejdelsen af denne rapport og siden den sidste rapport om vidensgrundlaget for frugt og grønts beskyttende effekter i relation til udviklingen af kræftsygdomme udkom i Danmark i 2002 (Ovesen et al., 2002).

8.2.1 Samlet kræftrisiko

Prospektive kohorte-undersøgelser: Enkelte undersøgelser har analyseret sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og den samlede risiko for at udvikle kræft uden at skelne imellem de enkelte kræftformer. Således er der siden 2002 publiceret mindst 4 undersøgelser, der har analyseret sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft (Maynard et al., 2003; Hung et al., 2004) samt dødeligheden af kræft (Maynard et al., 2003; Genkinger et al., 2004).

I en samlet analyse blandt 71.910 kvindelige deltagere i Nurses' Health Study og 37.725 mandlige deltagere i Health Professionals' Follow-up Study undersøgte man sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og hyppigheden af nye kræfttilfælde, hvoraf der opstod 6584 tilfælde blandt kvinder og 2500 blandt mænd. De personer, som indtog 8 (eller mere) portioner frugt og grøntsager om dagen, havde ikke en lavere risiko for at udvikle kræft i forhold til de personer, som spiste mindre end 1½ portion frugt og grøntsager om dagen (RR: 1,05; 95% KI: 0,83-1,31) (Hung et al., 2004). I samme analyse blev det undersøgt, om enkelte undergrupper af frugt og grøntsager havde en speciel beskyttende effekt, men dette var ikke tilfældet for hverken frugt alene, grøntsager alene, citrusfrugt, korsblomstrede grøntsager, grønne bladgrøntsager, vitamin C-rige

frugter og grøntsager, bælgeplanter eller kartofler (Hung et al., 2004). Undersøgelsen påviste dog en forskellig effekt for et samtidig indtag af kosttilskud, således at der for de personer, der ikke tog kosttilskud, fandtes en grænsesignifikant beskyttende effekt hos personer med et indtag, der var højere end fem serveringer (RR: 0,92; 95% KI: 0,84-1,00), mens der hos de personer, som tog kosttilskud ikke kunne påvises en effekt af at spise frugt og grøntsager (RR: 1,04; 95% KI: 0,96-1,12).

Samme resultat er fundet i den danske kohorte "Kost, kræft og helbred", mest tydeligt blandt kvinderne (Olsen et al., 2005). Det er endnu uvist hvilke mekanismer, der giver denne mulige forskel i effekt. Fundet kunne tolkes som, at kun hos personer med meget lave niveauer af vitaminer og mineraler, er det muligt at påvise en effekt af frugt og grøntsager i relation til den samlede kræftudvikling.

I en mindre undersøgelse med 6151 deltagere og 322 kræftdødsfald fandtes en beskyttende effekt for dødelighed af kræft hos personer med et indtag af frugt og grøntsager på over 5 portioner om dagen i forhold til personer, som spiste mindre end 1 portion frugt og grøntsager om dagen (RR: 0,65; 95% KI: 0,45-0,93) (Genkinger et al., 2004). Den største effekt blev fundet mellem referencegruppen og den anden kvintil. Ved en sammenligning af de højeste fire kvintiler og reference kvintilen fandtes en risikoreduktion på 15% (HR: 0,85; 95% KI: 0,73-0,99). Undersøgelsen tyder således på, at den største gevinst i relation til en lavere dødelighed fandtes allerede ved at undgå et meget lavt indtag af frugt og grøntsager.

Undersøgelsen, The Boyd Orr Cohort, undersøgte sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager i barndommen og risikoen for at udvikle og dø af kræft senere i livet (Maynard et al., 2003). Kostoplysninger blev indsamlet for hele familiens husholdning, og det enkelte barns indtag blev estimeret ud fra dette. Der blev ikke indhentet yderligere oplysninger om kosten i voksenalderen. Undersøgelsen fandt en beskyttende effekt for at udvikle kræft hos personer med det højeste daglige indtag af frugt i barndommen (RR: 0,62; 95% KI: 0,43-0,90; P for trend 0,02). Undersøgelsen viste ingen sammenhæng mellem indtaget af grøntsager i barndommen og risikoen for at udvikle kræft senere i livet (RR: 1,34; 95% KI: 0,93-1,93; P for trend 0,27), ligesom der ikke blev fundet nogen sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og kræft dødelighed senere i livet (Maynard et al., 2003).

8.2.2 Kræft i mundhulen, svælg og spiserør

Kræft i mundhulen er en forholdsvis sjælden kræftform i Danmark, med kun omkring 200 tilfælde årligt, hyppigst hos rygere og hos personer med et højt alkoholindtag.

Prospektive kohorte-undersøgelser: To prospektive undersøgelser har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i mundhule, svælg og spiserør (Kasum et al., 2002; Maserejian et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.5). Resultaterne fra den første undersøgelse viste en beskyttende effekt for kræft i mundhule, svælg og spiserør ved et højt indtag af gule og orange grøntsager (RR: 0,58; 95% KI: 0,39-0,87; P for trend: 0,01). Derimod fandtes ingen beskyttende effekt ved et højt indtag af frugt og grøntsager samlet (Kasum et al., 2002). I en undersøgelse, som inkluderede 207 histologisk verificerede tilfælde af præmaligne forstadier til mundhulekræft blandt amerikanske mænd (Maserejian et al., 2006) fandtes en tendens til en beskyttende effekt ved et højt indtag af citrusfrugter (lineært estimat ved en stigning på en servering pr. dag: RR: 0,84; 95% KI: 0,66-1,07) og citrusjuice (RR: 0,75; 95% KI: 0,54-1,05), mens der ikke fandtes en samlet beskyttende effekt for frugt og grøntsager.

Der er kun publiceret ganske få kohorteundersøgelser vedrørende indtaget af frugt og grøntsager og spiserørskræft, og der blev ikke ved litteratursøgning identificeret nogen, der inkluderede over 100 cases. Der diagnosticeredes i 2001 399 tilfælde af spiserørskræft i Danmark, heraf 283 tilfælde hos mænd. Sygdommen er associeret til rygning og et højt alkoholforbrug, samt for en bestemt histologisk undergruppe (adenocarcinomerne) også til overvægt.

Konklusivt er der på basis af de tidligere rapporter fundet en sandsynlig beskyttende effekt over for spiserørskræft, samt en mulig beskyttende effekt i relation til kræft i mund og svælg. Det er ikke på basis af prospektive undersøgelser endnu muligt at støtte eller afkræfte dette.

8.2.3 Kræft i mavesækken

Kræft i mavesækken er blandt de 20 hyppigste kræftformer blandt mænd og kvinder. Den er sjælden før 40 års alderen og stiger herefter med alderen. Hyppigheden er faldet stærkt siden 1943 i Danmark, men sygdommen er meget hyppig i flere asiatiske lande. Sygdommen har en dårlig prognose med mindre end 15% i live efter 5 år. Infektion med bakterien *Helicobacter Pylori* er stærkt associeret med forekomsten af mavekræft.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Siden ultimo 2002, hvor der kun var rapporteret ganske få prospektive kohorteundersøgelser, er der publiceret resultater fra mindst 4 prospektive kohorteundersøgelser fra henholdsvis Europa (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC)), Finland (ATBC) og Japan (Fukuoka general population, Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular disease), som har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i mavesækken (Gonzalez et al., 2006). En undersøgelse har alene omhandlet dødelighed (Ngoan et al., 2002) og tre undersøgelser har omhandlet risiko for at udvikle kræft i mavesækken (Kobayashi et al., 2002; Gonzalez et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.6).

I EPIC undersøgelsen, der inkluderede over 500.000 personer fra 10 europæiske lande og 330 tilfælde af kræft i mavesækken over en periode på 6,5 år, blev der ikke fundet nogen beskyttende effekt af grøntsager (RR: 1,15; 95% KI: 0,78-1,70; P for trend: 0,51) eller frugt (RR: 0,99; 95% KI: 0,68-1,42; P for trend: 0,51) i forhold til risikoen for at udvikle kræft i mavesækken (Gonzalez et al., 2006). Yderligere analyser viste en mulig beskyttende effekt af et øget indtag af løg og hvidløg i relation til den histologiske undertype, der kaldes intestinal type, som menes at opstå i områder af slimhinden, hvor cellerne har ændret sig til en anden celletype (intestinal metaplasia), men sammenhængen var ikke signifikant (RR: 0,47; 95% KI: 0,21-1,05; P for trend: 0,06) (Gonzalez et al., 2006).

I en tilsvarende undersøgelse fra Japan, hvor hyppigheden af kræft i mavesækken er større end i Europa, blev der ikke fundet nogen overordnet sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i mavesækken. Derimod fandtes en beskyttende effekt for risikoen for at udvikle kræft, hvis man sammenlignede de personer, der spiste frugt dagligt eller endnu hyppigere, i forhold til personer, som spiste mindre end 1 portion frugt om dagen (RR: 0,68; 95% KI: 0,49-0,95) (Kobayashi et al., 2002). Samme undersøgelse viste en beskyttende effekt for at udvikle kræft i mavesækken ved et hyppigt indtag af gule (RR: 0,64; 95% KI: 0,45-0,92) og hvide grøntsager (RR: 0,48; 95% KI: 0,25-0,89), efter at man havde ekskluderet nye kræfttilfælde registreret i første og andet år af kohorten (Kobayashi et al., 2002).

En anden undersøgelse fra Japan fandt, at et øget indtag af grønne og gule grøntsager var forbundet med en nedsat dødelighed forårsaget af kræft i mavesækken (RR: 0,4; 95% KI: 0,2-0,9; P:<0,05) (Ngoan et al., 2002).

I den finske undersøgelse, som omfattede 220 tilfælde af mavekræft i en kohorte af storrygende mænd, fandtes en signifikant beskyttende effekt for frugt i den undergruppe af mavekræft, som ikke er lokaliseret ved mavemunden (non cardia gastric cancer) (RR: 0,51; 95% KI: 0,37-0,71), ved en sammenligning af nederste kvintil med de øvrige 4 kvintiler (Nouraie et al., 2005).

Der er gennemført 2 meta-analyser om sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for at udvikle kræft i mavesækken (Riboli & Norat, 2003; Lunet et al., 2005). En analyse inkluderede 14 prospektive kohorteundersøgelser publiceret mellem 1986 og 2004 (Lunet et al., 2005), heriblandt de tidligere omtalte japanske undersøgelser (Kobayashi et al., 2002; Ngoan et al., 2002). Analysen viste en beskyttende effekt for risikoen for at udvikle kræft hos de personer med det højeste indtag af frugt (RR: 0,82; 95% KI: 0,73-0,93), men viste ingen signifikant sammenhæng mellem indtaget af frugt og dødeligheden af kræft i mavesækken (RR: 1,08; 95% KI: 0,86-1,35). Metaanalysen viste derudover ingen signifikant sammenhæng mellem indtag af grøntsager og risikoen for at udvikle kræft (RR: 0,88; 95% KI: 0,69-1,13) eller dødeligheden forårsaget af kræft i mavesækken (RR: 1,05; 95% KI: 0,89-1,25). Analysen viste desuden, at udførelsen af de enkelte undersøgelser, herunder specielt længden af de enkelte undersøgelser, havde stor betydning for det samlede resultat. Således var den inverse sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for mavekræft stærkest i de undersøgelser, der havde fulgt personer i mere end 10 år.

En anden analyse, som inkluderede 5 prospektive kohorteundersøgelser, fandt ingen signifikant risikoreduktion i forhold til kræft i mavesækken ved et øget indtag på 100 gram frugt (RR: 0,89; 95% KI: 0,73-1,09) og grøntsager (RR: 0,89; 95% KI: 0,75-1,05) (Riboli & Norat, 2003).

De foreliggende prospektive undersøgelser giver ikke noget klart billede, som kan støtte den tidligere konklusion i IARC rapporten (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003), om en sandsynlig beskyttende effekt af frugt og en mulig beskyttende effekt af grøntsager i relation til kræft i mavesækken. Det er nødvendigt med flere store undersøgelser, som kan opdele cases i de forskellige histologiske og topografiske undergrupper, ligesom undersøgelserne bør inkludere effekten af infektion med *Helicobacter pylori*.

8.2.4 Kræft i tyk- og endetarmen

Disse kræftformer er meget hyppige hos både mænd og kvinder. Mens tyktarmskræft i flere år har været stigende, har der været et svagt fald i hyppigheden af endetarmskræft. Kræftformerne er associeret med en vestlig livsstil og ses meget sjældent i fx Indien. Tyktarmskræft er tilsyneladende associeret med overvægt, fysisk inaktivitet, rygning, højt alkoholindtag og et højt indtag af rødt kød. I den omtalte rapport fra IARC fandtes tyk- og endetarmskræft sandsynligvis, at være associeret med et lavt indtag af grøntsager (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003).

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er publiceret resultater fra prospektive kohorteundersøgelser fra henholdsvis USA (Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, Women's Health Study), Holland (The Netherlands Cohort Study) og Japan (The Miyagi Cohort Study, Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular disease, Japan Collaborative Study) siden ultimo 2002, som har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen (McCullough et al., 2003; Tsubono et al., 2005; Sato et al., 2005; Lin et al., 2005; Wark et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.7). Resultaterne fra undersøgelsen "Japan Collaborative Cohort Study" er dog ikke medtaget, da kostregistreringsmetoden ikke gav pålidelige resultater og undersøgelsen ifølge forfatterne havde en for lille undersøgelsespopulation (Kojima et al., 2004).

Ingen af undersøgelserne fandt en overordnet statistisk signifikant sammenhæng mellem indtaget af den totale mængde frugt og grøntsager og risikoen for kræft i tyk- og endetarmen (McCullough et al., 2003; Sato et al., 2005; Lin et al., 2005). Ligeledes blev der ikke fundet nogen sammenhæng mellem indtaget af frugt alene eller grøntsager alene (McCullough et al., 2003; Tsubono et al., 2005; Sato et al., 2005; Lin et al., 2005) og risikoen for at udvikle kræft. Tre undersøgelser har foretaget analyser separat for mænd og kvinder, men finder ingen forskel i resultaterne (McCullough et al., 2003; Tsubono et al., 2005; Sato et al., 2005). Enkelte undersøgelser har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af undergrupper af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen. Således fandt man i Women's Health Study en beskyttende effekt for kræft i tyk- og endetarmen hos personer med et højt indtag af bælgfrugter (p for trend: 0,05) og hos personer med et højt indtag af kostfibre fra bælgfrugter (p for trend: 0,03) (Lin et al., 2005).

Ligeledes fandt man en beskyttende effekt for kræft i tyktarmen hos mænd med et højt indtag af frugt og grøntsager rige på beta-karoten (spinat, gulerødder, majroe, honningmelon, søde kartofler) (RR: 0,60; 95% KI: 0,40-0,89; p for trend: 0,04) og hos kvinder med et højt indtag af frugt og grøntsager rige på lycopen (tomat, tomat juice) (RR: 0,60; 95% KI: 0,40-0,89; p for trend: 0,04) (McCullough et al., 2003). I denne undersøgelse blev det vurderet, om særligt lave indtag indebar en højere risiko for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen. Ved at benytte de 4 øverste kvintiler som reference fandt man, at den tredjedel af mænd, som havde det laveste indtag af grøntsager i den første kvintil, havde en øget risiko for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen (RR: 1,79; 95% KI: 1,22-2,61), mens der for kvinderne blev påvist en øget risiko for den gruppe af kvinder med det laveste frugtindtag (RR: 1,86; 95% KI: 1,18-2,94).

I en hollandsk undersøgelse med 441 tilfælde af tyktarmskræft, fandtes en beskyttende effekt af et højt frugtindtag blandt de personer, som samtidig havde mangel på hMLH1 protein udtrykt i deres tumor (Wark et al., 2005). Inaktivering af hMLH1 genet har formentlig betydning for evnen til at reparere skader, der skyldes fejlparing i DNA - dobbelt helix, hvor reparationen foregår ved hjælp af "mismatch repair".

I EPIC undersøgelsen, der inkluderede over 470.000 mænd og kvinder og 1329 nye tilfælde af kræft i tyk- og endetarmen, blev der ikke fundet nogen sammenhæng mellem indtaget af nødder og risikoen for kræft i tyk- og endetarmen (RR: 0,91; 95% KI: 0,75-1,11; P for trend: 0,39), kræft i tyktarmen (RR: 0,81; 95% KI: 0,63-1,04; P for trend: 0,28) eller kræft i endetarmen (RR: 1,10; 95% KI: 0,81-1,50; P for trend: 0,95) (Jenab et al., 2004). Samme undersøgelse fandt dog en beskyttende effekt for kræft i tyktarmen specielt hos kvinder med det højeste indtag af nødder (RR: 0,69; 95% KI: 0,50-0,95; P for trend: 0,04) og sammenhængen var stærkest for kræft i den nederste del af tyktarmen (RR: 0,52; 95% KI: 0,32-0,85; P for trend: 0,03).

Dette fund støttes af en mindre undersøgelse fra Taiwan baseret på 39 cases, hvor der blev rapporteret om en signifikant beskyttende effekt for tyk- og endetarmskræft blandt kvinder, som indtog jordnødder to eller flere gange om ugen sammenlignet med kvinder, som rapporterede en eller færre gange om ugen (RR: 0,42; 95% KI: 0,21-0,84). Undersøgelsen fandt ingen sammenhæng blandt mænd (Yeh et al., 2006).

Derudover har to undersøgelser fundet en beskyttende effekt for kræft i tyk- og endetarmen hos mænd og kvinder med et højt indtag af kostfibre (Bingham et al., 2003; Peters et al., 2003). Dog finder en anden undersøgelse blandt ældre kvinder ingen sammenhæng mellem indtaget af kostfibre og risikoen for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen (Mai et al., 2003).

Der er gennemført en meta-analyse af sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for at udvikle kræft i tyk- og endetarmen (Riboli & Norat, 2003). Analysen inkluderede 17 prospektive kohorteundersøgelser og fandt ingen signifikant risikoreduktion i forhold til den totale forekomst af kræft i tyk- og endetarm beregnet som en lineær stigning på et øget dagligt indtag på 100 gram frugt (RR: 0,96; 95% KI: 0,90-1,01) og grøntsager (RR: 0,96; 95% KI: 0,90-1,05) (Riboli & Norat, 2003). Analysen viste dog en beskyttende effekt for kræft i tyktarmen alene (baseret på 11 undersøgelser) ved et højere dagligt indtag på 100 gram grøntsager (RR: 0,91; 95% KI: 0,86-0,96), hvorimod der ingen beskyttende effekt var ved et højere indtag af frugt. Yderligere viste samme analyse en beskyttende effekt for kræft i endetarmen ved et øget dagligt indtag på 100 gram frugt (RR: 0,88; 95% KI: 0,81-0,96), hvorimod der ingen beskyttende effekt var ved et øget dagligt indtag af grøntsager (Riboli & Norat, 2003).

Interventionsundersøgelser: I Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial undersøgte man effekten af en kostomlægning på udviklingen af kræft i tyktarmen (Beresford et al., 2006). Kostomlægningen havde det primære formål at nedsætte fedtindtaget til 20% af energiindtaget, øge indtaget af frugt og grøntsager til minimum 5 portioner om dagen, samt øge indtaget af kornprodukter til minimum 6 daglige portioner. Undersøgelsen fulgte 48.835 kvinder i alderen 50-79 år over en periode 8,1 år. Efter 3 års intervention var fedtindtaget 9,5% lavere i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen og det daglige indtag af frugt og grøntsager var steget med 1,3 portion og kornprodukter med 0,6 portioner per dag i interventionsgruppen. Efter 8,1 års opfølgning blev der ikke fundet nogen beskyttende effekt af kostinterventionen for kræft i tyktarmen (HR: 1,08; 95% KI: 0,90-1,29). Undersøgelsen er efterfølgende blevet kritiseret, idet den kun gav ganske beskedne forskelle i de risikofaktorer, der er identificeret for tyktarmskræft i de seneste år. Eksempelvis fandtes kun en forskel i fiberindtaget på 2,5 gram, mens der ikke var forskel på indtaget af fisk. Endvidere har man de seneste år fundet, at en kost med et højt sukkerindhold og et højt indhold af raffinerede kulhydrater måske kan øge risikoen for tyktarmskræft. Deltagerne i interventionsgruppen har således formentlig skiftet en del af deres fedtindtag ud med raffinerede kulhydrater og måske på denne måde øget risikoen, hvilket kunne opveje en eventuel beskyttende effekt af frugt og grøntsager.

Konklusivt er der kun meget sparsomt belæg i de nyeste prospektive undersøgelser for en overordnet beskyttende effekt af frugt og grøntsager i relation til tyk- og endetarmskræft. Imidlertid mangler der stadig flere og større undersøgelser, gerne med fokus på personer med meget lavt indtag af frugt og grøntsager, samt mulige interaktioner med andre kostfaktorer og genetiske polymorfier.

Det er således ikke på nuværende tidspunkt muligt at fastslå denne sammenhæng endeligt.

8.2.5 Kræft i bugspytkirtlen

I 2001 var der knap 800 tilfælde af kræft i bugspytkirtlen i Danmark. Sygdommen ses sjældent før 50 års alderen og ses hyppigere hos rygere. Sygdommen har en meget dårlig prognose med kun 2% i live efter 5 år, og forebyggelse er derfor meget vigtig.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er siden 2002 publiceret to skandinaviske prospektive kohorteundersøgelser, der har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager, samt undergrupper af grøntsager og frugt, og risikoen for at udvikle kræft i bugspytkirtlen (Stolzenberg-Solomon et al., 2002; Larsson et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.8). Den ene undersøgelse er gennemført i Sverige og omfatter mere end 81.000 kvinder og 135 nye tilfælde af kræft (Larsson et al., 2006). Undersøgelsen viste ingen sammenhæng imellem indtaget af den samlede mængde frugt og grøntsager, frugt alene eller grøntsager alene og

risikoen for at udvikle kræft i bugspytkirtlen. Ligeledes var der ingen beskyttende effekt for kræft i bugspytkirtlen hos kvinder med et højt indtag af citrusfrugt, grønne bladgrøntsager eller korsblomstrede grøntsager. Yderligere analyser viste dog, at kvinder, som spiste en eller flere portioner af kål om ugen, havde en lavere risiko for kræft (RR: 0,62; 95% KI: 0,39-0,99) i forhold til dem, som aldrig spiste kål (Larsson et al., 2006). Den anden undersøgelse omfatter over 27.000 mandlige rygere fra Finland og finder ingen beskyttende effekt for kræft i bugspytkirtlen ved et højere indtag af frugt alene, grøntsager alene, den totale mængde frugt og grøntsager samt undergrupper af frugt og grøntsager (Stolzenberg-Solomon et al., 2002).

Der er på nuværende tidspunkt for få undersøgelser til at konkludere på sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og kræft i bugspytkirtlen

8.2.6 Lungekræft

Lungekræft er en hyppig sygdom hos både mænd og kvinder, med en livstidsrisiko for at få sygdommen før 75 år på 6% for mænd og 5% for kvinder. Mere end 90% af tilfældene hos mænd og 80% hos kvinder kan tilskrives tobaksrygning. I rapporten fra IARC konkluderedes det, at et højt indtag af frugt "sandsynligvis" beskytter mod lungekræft, mens et højt indtag af grøntsager "muligvis" beskytter (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003).

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er publiceret resultater fra både EPIC, JPHC study og The Beta-karotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) undersøgelserne siden 2002, (Neuhouser et al., 2003; Miller et al., 2004; Liu et al., 2004b) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.9). EPIC undersøgelsen inkluderede over 470.000 kvinder og mænd omfattende mere end 860 nye tilfælde af lungekræft. Resultaterne viste en beskyttende effekt for lungekræft ved et højt indtag af frugt (RR: 0,60; 95% KI: 0,46-0,78; P for trend: 0,01). Denne sammenhæng var stærkest for de nordeuropæiske lande og blandt kvinder. Derimod fandtes ingen beskyttende effekt ved et højt indtag af grøntsager (RR: 1,00; 95% KI: 0,76-1,30; P for trend: 0,85) eller ved et højt indtag af undergrupper af grøntsager som bladgrøntsager og korsblomstrede grøntsager. CARET undersøgelsen, som egentlig er en interventionsundersøgelse med 30 mg beta-karoten og 25.000 IU retinyl palmitat (A vitamin) dagligt, fandt ligeledes en beskyttende effekt for lungekræft hos personer, der spiste mere end 11 portioner frugt ugentligt i forhold til personer, som spiste mindre end 2 portioner frugt ugentligt (RR: 0,56 95% KI: 0,39-0,81; P for trend: 0,003), for de personer, som var i placeboarmen, altså ikke havde fået tilskud. I interventionsgruppen var effekten af frugt ikke signifikant (RR: 0,79; 95% KI: 0,57-1,11; P for trend: 0,13). Derimod blev der ikke fundet en beskyttende effekt for lungekræft hos de personer, der spiste 16,7 eller flere portioner grøntsager ugentligt i forhold til personer, som spiste mindre end eller 6,5 portioner ugentligt (RR: 0,82; 95% KI: 0,59-1,14; P for trend: 0,39) (Neuhouser et al., 2003). Undersøgelsen er interessant ved, at alle deltagerne var storrygere eller arbejdere udsat for asbest.

En japansk undersøgelse med i alt 428 cases kunne ikke påvise nogen beskyttende effekt for indtaget af frugt eller grøntsager og udviklingen af lungekræft (Liu et al., 2004b).

I en samlet analyse af 8 prospektive kohorteundersøgelser har man undersøgt sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risikoen for lungekræft (Smith-Warner et al., 2003). Undersøgelsen inkluderede 8 prospektive kohorteundersøgelser, som alle havde brugt en valideret kostregistreringsmetode. I alt inkluderede undersøgelsen 430.000 kvinder og mænd og omfattende mere end 3.200 nye tilfælde af lungekræft. Analysen viste en beskyttende effekt på mellem 12 og 23% for lungekræft ved et højt indtag af frugt alene (RR: 0,77; 95% KI: 0,67-0,87), grøntsager alene (RR: 0,88; 95% KI: 0,78-1,00) og total frugt og grøntsager (RR: 0,79; 95% KI: 0,69-0,90). Et

indtag af frugt og grøntsager på over 600 gram daglig var forbundet med en risikoreduktion på 24% (RR: 0,76; 95% KI: 0,63-0,91) i forhold til personer, der spiste mindre end 200 gram frugt og grøntsager. Analysen viste yderligere en beskyttende effekt ved et højt indtag af appelsiner og klementiner (RR: 0,74; 95% KI: 0,58-0,95; P for trend: 0,006), hvorimod der ikke blev fundet nogen effekt af undergrupper af grøntsager. Sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager i forhold til risikoen for at udvikle lungekræft var stærkest blandt personer under 65 år (Smith-Warner et al., 2003).

En anden meta-analyse, der inkluderede 13 prospektive kohorteundersøgelser, har analyseret sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for at udvikle lungekræft (Riboli & Norat, 2003). Analysen fandt en beskyttende effekt for lungekræft ved en stigning af det daglige indtag på 100 gram frugt (RR: 0,86; 95% KI: 0,78-0,94), men fandt ikke en signifikant beskyttende effekt ved en stigning af det daglige indtag på 100 gram grøntsager (RR: 0,92; 95% KI: 0,84-1,07).

En del prospektive undersøgelser har således fundet en beskyttende effekt ved et højt indtag af frugt og i nogle undersøgelser også for indtaget af grøntsager. For lungekræft bør disse resultater dog tages med forbehold, idet residual confounding fra rygning ikke kan udelukkes, da rygere generelt indtager mindre frugt og grøntsager end ikke rygere. Endvidere bør den primære forebyggelse af lungekræft være at undgå tobaksrygning, men en sandsynlig beskyttende effekt af frugt og grøntsager kan ikke udelukkes.

8.2.7 Brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder og hyppigheden har været stødt stigende siden 1960'erne. En kvindes livstidsrisiko for at få sygdommen før 75 års alderen er næsten 9%.

Kvinder i høj social gruppe, med arvelig disposition, og tidligere godartede knuder i brystet har en øget risiko. Ligesom alkoholindtag, brug af hormoner i overgangsalderen og overvægt efter overgangsalderen øger risikoen. Kostens betydning er endnu ikke endelig fastlagt.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Siden 2002 er der publiceret 3 prospektive kohorteundersøgelser vedrørende sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle brystkræft (Maynard et al., 2003; Olsen et al., 2003; van Gils et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.10).

EPIC-undersøgelsen vedrørende frugt og grøntsager og risikoen for brystkræft inkluderer flere end 285.000 kvinder fra 8 europæiske lande og omfatter mere end 3.600 nye tilfælde af brystkræft over en periode på 5 år. Det gør den til en af de største prospektive kohorteundersøgelser, der har undersøgt sammenhængen mellem kost og brystkræft. I EPIC undersøgelsen fandtes ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt (RR: 1,09; 95% KI: 0,94-1,25; P: 0,11), grøntsager (RR: 0,98; 95% KI: 0,84-1,14; P: 0,65), eller frugt- og grøntsagsjuice (RR: 1,05; 95% KI: 0,92-1,20; P: 0,51) og risikoen for at udvikle brystkræft (van Gils et al., 2005). Samme undersøgelse fandt heller ingen beskyttende effekt for brystkræft hos kvinder med et højt indtag af bladgrøntsager, rodfrugter, kål, svampe, løg. Den danske undersøgelse, "Kost, Kræft og Helbred", som delvist indgår i EPIC undersøgelsen, viste ligeledes, at der ikke var nogen overordnet reduktion i risikoen for brystkræft ved et øget indtag af 100 gram frugt, grøntsager og juice per dag (RR: 1,02; 95% KI: 0,98-1,06) (Olsen et al., 2003). Imidlertid viste en østrogen-receptor-specifik analyse, at der var en nedsat risiko for receptor negativ brystkræft på 10% ved et øget indtag af 100 gram frugt, grøntsager og juice per dag (RR: 0,90; 95% KI: 0,81-0,99) (Olsen et al., 2003).

The Boyd Orr Cohort-studiet undersøgte sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager i barndommen og risikoen for at udvikle brystkræft, men resultatet af undersøgelsen kunne ikke dokumentere nogen sammenhæng (Maynard et al., 2003).

Der er gennemført en meta-analyse om sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for at udvikle brystkræft (Riboli & Norat, 2003). Analysen inkluderede 10 prospektive kohorteundersøgelser og fandt ingen signifikant risikoreduktion i forhold til brystkræft ved et øget dagligt indtag på 100 gram frugt (RR: 0,99; 95% KI: 0,98-1,00) eller 100 gram grøntsager (RR: 1,00; 95% KI: 0,97-1,02) (Riboli & Norat, 2003).

Interventionsundersøgelser: I Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial undersøgte man effekten af en kostomlægning på udviklingen af brystkræft (Prentice et al., 2006). Kostomlægningen havde til formål at nedsætte fedtindtaget til 20% af energiindtaget, øge indtaget af frugt og grøntsager til minimum 5 portioner om dagen, samt øge indtaget af kornprodukter til minimum 6 daglige portioner. Undersøgelsen fulgte 48.835 kvinder i alderen 50-79 år over en periode på 8,1 år. Efter 6 års intervention var fedtindtaget 8,2% lavere i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen, og det daglige indtag af frugt og grøntsager var steget med 1,1 portion og kornprodukter med 0,5 portioner per dag. Efter 8,1 års opfølgning var antallet af nye tilfælde af brystkræft 9% lavere i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen (HR: 0,91; 95KI: 0,83-1,01; P: 0,09), men forskellen imellem grupperne var ikke signifikant. Undersøgelsen er efterfølgende blevet kritiseret for, at kostomlægningen ikke var effektiv nok i forhold til at se en effekt på brystkræft. Der var ingen væsentlige forskelle på de to grupper i relation til de i dag kendte vigtigste risikofaktorer i kosten, så som alkoholindtag, indtag af fuldkornsprodukter og fedme.

De nyeste prospektive undersøgelser vedrørende frugt- og grøntsagsindtaget og brystkræft viser, at der ikke er en generel beskyttende effekt i relation til brystkræft, men det kan ikke udelukkes, at der kan være en effekt for nogle undergrupper af brystkræft eksempelvis østrogen receptor negativ brystkræft. Yderligere undersøgelser bør derfor afventes.

8.2.8 Kræft i æggestokkene

Der blev i 2001 diagnosticeret 610 tilfælde af kræft i æggestokkene i Danmark, som er et højrisiko område. Hyppigheden af kræft i æggestokkene steg frem til 70'erne og har været stagnerende siden 80'erne. Sygdommen har en dårlig prognose, da den ofte opdages sent, med en observeret 5 års overlevelse på 29%.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er gennemført 3 undersøgelser siden 2002, der har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i æggestokkene (Larsson et al., 2004; Schulz et al., 2005; Mommers et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.11). En svensk undersøgelse, der inkluderede over 61.000 kvinder over 13,5 år, viste en beskyttende effekt for kræft i æggestokkene ved et højt indtag af grøntsager (Larsson et al., 2004). Resultaterne viste, at kvinder, som spiste mere end 3 portioner grøntsager om dagen havde en 39% reduktion i risikoen for at udvikle kræft i æggestokkene (RR: 0,61; 95% KI: 0,38-0,97; P for trend: 0,01) i forhold til kvinder, der spiste mindre end 1 portion grøntsager dagligt. I samme undersøgelse var der ingen sammenhæng mellem indtaget af den samlede mængde frugt og grøntsager eller frugt alene og risikoen for at udvikle kræft (Larsson et al., 2004).

EPIC undersøgelsen, som inkluderede over 325.000 kvinder og 581 verificerede cases over en periode på 6,3 år, fandt ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt alene, grøntsager alene eller total frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i æggestokkene (Schulz et al., 2005).

Samme undersøgelse fandt ingen sammenhæng mellem undergrupper af grøntsager og risikoen for at udvikle kræft generelt, men der sås en tendens til forskellige effekter ved de forskellige histologiske undertyper af kræft i æggestokkene, men ingen af disse var statistisk signifikante. I en analyse, der anvendte en statistisk metode med en udglattet kurve for risikofunktionen (cubic spline model), fandtes en øget risiko for kræft i æggestokkene for de kvinder, som havde et dagligt indtag af grøntsager på under 250 gram, mens højere indtag ikke gav yderligere beskyttelse. Desuden viste analysen, at kvinder havde en øget risiko for kræft i æggestokkene, hvis de havde et dagligt indtag af frugt under 150 gram og ved et dagligt indtag over 250 gram. Disse fund var mest udtalt for den histologiske undertype, som defineres som serøse tumorer.

En anden undersøgelse fra Holland med over 62.000 kvindelige deltagere fandt ingen sammenhæng imellem det samlede indtag af frugt og grøntsager, frugt alene eller grøntsager alene og risikoen for at udvikle kræft i æggestokkene (Mommers et al., 2005). Yderligere analyser af 29 undergrupper af frugt og grøntsager viste, at en 25 grams stigning i indtaget af rå julesalat, som eneste undergruppe af frugt og grøntsager, var forbundet med en nedsat risiko for kræft (RR: 0,24; 95% KI: 0,07-0,78) (Mommers et al., 2005).

Der er desuden gennemført en meta-analyse af sammenhængen mellem indtag af frugt og grøntsager og risiko for kræft i æggestokkene (Koushik et al., 2005). Undersøgelsen inkluderede 12 prospektive kohorteundersøgelser fra Nord Amerika og Europa, som alle havde brugt en valideret kostregistreringsmetode og omfattede mere en 50 nye tilfælde af æggestokkræft. I alt inkluderede undersøgelsen over 560.000 kvinder og omfattede 2.130 nye tilfælde af kræft i æggestokkene over en periode på 7-22 år. Median indtaget af total frugt og grøntsager varierede mellem de enkelte undersøgelser fra 252 g/d blandt kvinderne i The Swedish Mammography study til 600 g/d blandt kvinderne i Nurses' Health study. Analysen fandt ingen beskyttende effekt for kræft i æggestokkene ved et højt indtag af frugt alene (RR: 1,06; 95% KI: 0,92-1,21; P: 0,73), grøntsager alene (RR: 0,90; 95% KI: 0,78-1,04; P: 0,06), eller totalt indtag af frugt og grøntsager (RR: 0,99; 95% KI: 0,86-1,14; P: 0,46) (Koushik et al., 2005).

Rapporten fra IARC fandt en mulig beskyttende effekt for grøntsager i relation til udviklingen af kræft i æggestokkene. De nyeste undersøgelser har gjort associationen mindre klar, men antyder at der kan være forskellig effekt i de forskellige histologiske undergrupper. Der er således behov for yderligere undersøgelse på disse undergrupper, før der kan drages nogle konklusioner på effekten af frugt og grøntsager i relation til kræft i æggestokkene.

8.2.9 Prostatakræft

Kræft i prostata er en hyppig kræftform hos mænd. Forekomsten stiger med alderen, og forekomsten har været stigende, specielt fra midten i 1990'erne, hvilket til dels må tilskrives bedre diagnostik. Prognosen er ikke god, kun 28% er i live 5 år efter diagnosen, med en relativ overlevelse for prostatacancer på 43%.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er gennemført 4 undersøgelser siden 2002, der har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle prostatakræft (Giovannucci et al., 2003; Key et al., 2004; Allen et al., 2004; Kirsh et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.12).

I EPIC undersøgelsen, der inkluderede over 130.000 mænd og 1104 tilfælde af prostatakræft, over en periode på 4,8 år, undersøgte man sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle prostatakræft (Key et al., 2004). Der blev ikke fundet nogen sammenhæng imellem indtaget af den totale mængde frugt og grøntsager, frugt alene eller grøntsager alene og

prostatakræft. Yderligere fandt undersøgelsen ingen beskyttende effekt for prostatakræft hos de mænd, der spiste flest korsblomstrede grøntsager som blomkål, broccoli og kål (RR: 1,01; 95% KI: 0,83-1,23) i forhold til dem, som spiste færrest korsblomstrede grøntsager (Key et al., 2004).

En anden undersøgelse fandt ligeledes ingen overordnet sammenhæng imellem indtaget af korsblomstrede grøntsager og risikoen for at udvikle prostatakræft (Giovannucci et al., 2003). Dog fandtes i denne undersøgelse en beskyttende effekt for lokaliseret prostatakræft blandt mænd yngre end 65 år, som spiste mere end 5 portioner korsblomstrede grøntsager ugentligt (RR: 0,72; 95% KI: 0,54-97).

En japansk undersøgelse har desuden ikke fundet nogen sammenhæng mellem indtaget af frugt eller gule og grønne grøntsager og risikoen for at udvikle prostatakræft (Allen et al., 2004).

En prospektiv kohorteundersøgelse har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af tomatprodukter og lycopen fra tomater og risikoen for at udvikle prostatakræft, men finder ingen beskyttende effekt ved et højt indtag af hverken tomat eller lycopen (Kirsh et al., 2006). Dog var der en tendens til, at risikoen for mænd med en familær historie for prostatakræft faldt ved et stigende indtag af lycopen-holdige produkter.

Derudover har en meta-analyse, der inkluderede 11 case-control undersøgelser og 10 prospektive kohorteundersøgelser publiceret mellem 1966-2003, undersøgt sammenhængen mellem indtag af tomatprodukter og lycopen og risikoen for at udvikle prostatakræft (Etminan et al., 2004). Analysen (baseret på 2 kohorteundersøgelser) viste en beskyttende effekt for prostatakræft ved et dagligt indtag af 200 gram tomat (RR: 0,71; 95% KI: 0,57-0,87). Estimatet for den lineære risiko for prostatakræft for en stigning på yderligere 200 g/dag var 0,7 (95%KI: 0,85-1,10). Desuden viste en analyse tilsvarende en beskyttende effekt ved et højt indtag af lycopen (RR: 0,84; 95% KI: 0,75-0,95), der modsvarede indholdet af 200 gram tomat. Ved pooling af 5 prospektive undersøgelser, der havde undersøgt serum lycopen, fandtes en RR på 0,78 (95% KI 0,61-1,00). Undersøgelsen støtter således en mulig, men moderat beskyttende effekt af tomater og tomatprodukter i relation til prostatakræft, men denne effekt har ikke kunnet genfindes i fx EPIC-studiet.

Konklusivt, er der i nogle undersøgelser fundet en tendens til en beskyttende effekt af tomatprodukter i relation til prostatakræft, men data er ikke konsistente. Der er ikke fundet association mellem indtaget af frugt og prostatakræft. Prostatakræft kan have et meget forskelligt klinisk forløb, og der er derfor behov for yderligere undersøgelser, som kan skelne mellem de avancerede typer med et mere malignt forløb og de mere langsomt voksende former, fx ved hjælp af Gleason score.

8.2.10 Kræft i nyren

Nyrekræft er blandt de 10 hyppigste kræftformer hos mænd og blandt de 20 hyppigste hos kvinder. Hyppigheden af nyrekræft steg i Danmark indtil midten af 1970'erne og har herefter været stagnerende. Rygning og overvægt øger risikoen. I IARC rapporten blev der rapporteret en mulig beskyttende effekt mellem indtaget af frugt og grøntsager og nyrekræft (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003).

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er siden 2002 publiceret mindst tre kohorteundersøgelser, der undersøger sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i nyrene (Rashidkhani et al., 2005; van Dijk et al., 2005; Weikert et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.13).

Den største undersøgelse omfatter 306 tilfælde af renal-celleglacarcinomer (kræft i selve nyrevævet, der udgør 80% af nyrekræft tilfælde) i EPIC-studiet. Der blev ikke fundet holdepunkter for en beskyttende effekt af frugt og grøntsager, dog kunne en analyse ved hjælp af en splinekurve ikke udelukke en let øget risiko ved meget lave indtag af grøntsager på mellem 90 og 130 g/dag (Weikert et al., 2006).

En undersøgelse fra The Netherlands cohort study on Diet and Cancer (NLCS) omfattede 120.852 mænd og kvinder og inkluderede 249 personer, som blev identificeret med nyrekræft efter 9,3 års opfølgning. Undersøgelsen havde komplette kostoplysninger på frugt- og grøntsagsindtaget, men fandt ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for at udvikle renal cellekræft (van Dijk et al., 2005).

En mindre svensk undersøgelse med 122 cases i en kohorte af 61.000 kvinder påviste en ikke-signifikant beskyttende effekt af både frugt og grøntsager (Rashidkhani et al., 2005).

Der er endnu for få undersøgelser og for stor inkonsistens i de publicerede undersøgelser til at konkludere, om der findes en sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og udviklingen af nyrekræft.

8.2.11 Kræft i urinblæren

Kræft i urinblæren er blandt de 5 hyppigste kræftformer hos mænd og blandt de 10 hyppigste hos kvinder. Forekomsten har været stigende hos mænd frem til 1990, men nu viser den en stagnerende tendens. Omkring en tredjedel af alle tilfælde kan tilskrives tobaksrygning, andre tilfælde relateres til arbejdsmiljøfaktorer. I 2003 konkluderede IARC rapporten, at frugt muligvis er beskyttende mod kræft i blæren. Der er siden 2003 publiceret mindst to kohorteundersøgelser med mere end 100 cases af enten mænd eller kvinder (Michaud et al., 2002; Holick et al., 2005).

Ingen af de to undersøgelser, på henholdsvis amerikanske sygeplejersker (Holick et al., 2005) og storrygende finske mænd (Michaud et al., 2002), fandt holdepunkt for en association mellem indtaget af frugt og grøntsager og udviklingen af blærekræft (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.14).

Der er stadig for få undersøgelser til at vurdere, om frugt eller grøntsager kan beskytte mod kræft i urinblæren.

8.2.12 Konklusion om kræft

Generelt giver de nyeste prospektive undersøgelser ikke anledning til at ændre på det billede, som allerede tegnede sig ved den sidste opdatering i 2002, i IARC rapporten fra 2003 (IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, 2003) og i den hollandske rapport fra 2004 (Jansen & van de Vijver, 2004). Der kan således ikke i de nyeste kohorteundersøgelser vises en konsistent beskyttende effekt af indtaget af frugt og grøntsager i relation til udviklingen af kræftsygdomme. Det er dog samtidigt vigtigt at understrege, at der ikke findes evidens for en negativ effekt af frugt og grøntsager i relation til kræftsygdomme.

De nyeste undersøgelser har givet en større erkendelse af, at der kan være forskellige effekter af frugt og grøntsager på forskellige histologiske undergrupper af de enkelte kræftformer, og at andre livsstilsfaktorer, som indtag af multivitaminer, rygning og alkoholindtag også kan spille en rolle, ligesom effekten af genetisk disposition kan have betydning. Vi står derfor over for en række nye udfordringer med at kortlægge den mere præcise sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for kræftudvikling for hver enkelt kræftform.

En række undersøgelser tyder på, at den største beskyttende effekt ligger i at løfte de meget lave indtag af frugt og grøntsager i befolkningen, altså i området fra 0 og op til 300-400 gram frugt og grøntsager om dagen. Dette kan også være forklaringen på, at undersøgelser med lille variationsbredde i indtaget i de højere områder kan have vanskeligt ved at påvise en mulig sammenhæng.

Den noget svagere evidens, som generelt er fundet i kohorteundersøgelserne og rapporteret i rapporten om vidensopdateringen i 2002, gælder stadig for den overordnede sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og udviklingen af kræftsygdomme, mens en række nye hypoteser for nogle undergrupper af kræftsygdomme kræver yderligere undersøgelser.

Tabel 6.5: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) ad sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i mundhulen, svælg og spiserør.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Kasum et al. 2002	USA	(Iowa Women's Health Study)	34651 K	14	55-69	FFQ (127 fødevarer, herunder 8 om fuldkorn) Valideret	169	<u>Høj vs. lav tertil:</u> Serveringer per uge F: 21,1 vs. 15,5 G: 28,9 vs. 22,4 Fuldkorn: 21,5 vs. 3,3	<u>Høj vs. lav tertil:</u> Serveringer per uge Gule og orange G: 0,58 (0,39- 0,87); P: 0,01 Fuldkorn: 0,53 (0,34-0,81); P: 0,005	Ingen signifikant sammenhæng mellem F+G
Maserejian et al., 2006	USA	Mandlige højtuddannede (Health Professionals Follow-up Study)	42311M	16	40-75	FFQ (131 fødevarer, heraf 30 G og 15 F) Valideret	207	<u>Median antal serveringer</u> F: 2,2 G: 3,1 1 servering modsvarer ½ kop.	<u>Høj vs. lav kvintil:</u> F+G: 1,02 (0,74-1,42); P: 0,88 F: 0,75 (0,51-1,10); P: 0,14 G: 1,12 (0,85-1,49); P: 0,41	

Tabel 6.6: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i mavesækken.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Ngoan et al. 2002	Japan	Repræsentativ befolkning (Fukuoka general population)	13250 M+K 7333 K 5917 M	10-13	15-96	FFQ (25 fødevarer)	Stomach 116	<u>Lav, medium og høj</u> G: <2-4 gange per uge vs. >1 gang per dag F: <2-4 gange per uge vs. >1 gang per dag	<u>Høj vs. lav indtag</u> Grønne og gule G: 0,4 (0,2-0,9); P: <0,05 F: 0,6 (0,2-1,9) Ikke energi korrigeret	Ingen sammenhæng med indtag af andre grøntsager og kartofler
Kobayashi et al. 2002	Japan	Repræsentativ (Japan Public Health Center- based prospective study)	19304 M 20689 K	10	40-59	FFQ (44 fødevarer, heraf 4 G, 1 F, 2 F+G juice. Valideret, FFQ underestimere G	Gastric 404	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Frekvens per dag Næsten dagligt vs. <1 Mængde ikke angivet	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Grønne G: 0,75 (0,38-1,48); P: 0,57 Gule G: 0,56 (0,36-0,88); P: 0,03 Hvide G: 0,49 (0,26-0,93); P: 0,40 Frugt: 0,70 (0,46-1,04), P: 0,23 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng mellem F + G juice og kræft
Gonzalez et al. 2006	10 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	521457 M+k	6,5	35-70	Landespecifik dietary questionnaires (88-266 fødevarer), kalibreret efter 24 timers recall	Gastric 330	<u>Høj vs. lav kvartil</u> (gram per dag) Mænd: G: 250 vs. 109 F: 348 vs. 70 Kvinder: G: 238 vs. 117 F: 326 vs. 117	<u>Høj vs. lav kvartil</u> G: 1,15 (0,78-1,70); P: 0,99 F: 0,99 (0,68-1,42); P: 0,51 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med undergrupper af F + G.

Tabel 6.7: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk og endetarm.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninge r
McCullough et al. 2003	USA	populationsbaseret (Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort)	62609 M 70554 K	4-5	50-74	FFQ (68 fødevarer) Valideret	Colon 298 M 210 K	<u>Portioner per dag</u> <u>høj vs. lav kvintil</u> M F: >6,2 vs. <1,2 G: >3,3 vs. <1,3 K F: >6,0 vs. <1,2 G: >3,3 vs. <1,3	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Colon M F: 1,11 (0,76-1,62); P: 0,52 G: 0,69 (0,47-1,03); P: 0,10 F+G: 1,23 (0,83-1,83); P: 0,58 K F: 0,74 (0,47-1,16); P: 0,10 G: 0,91 (0,56-1,48); P: 0,56 F+G: 0,70 (0,43-1,15); P: 0,29 Energikorrigeret	Ingen forskel i resultaterne imellem mænd og kvinder.
Sato et al., 2005	Japan	Repræsentativ (The Miyagi Cohort Study)	41835 M+K	7	40-64	FFQ (6 G og 3 F) Valideret	colon 165 rectal 110	<u>Høj vs. Lav kvartil</u> F+G: >698 vs. <543 g/d F: >242 vs. <95 g/d G: >313 vs. 245 g/d	<u>Høj vs. lav kvartil</u> Colon F+G: 1,05 (0,64-1,75); P: 0,90 F: 1,43 (0,75-2,72); P: 0,31 G: 1,18 (0,70-1,98); P: 0,64 Rectum F+G: 1,08 (0,58-2,03); P: 0,47 F: 1,33 (0,60-2,86); P: 0,52 G: 1,18 (0,61-2,28); P: 0,61	Ingen forskel i resultaterne imellem mænd og kvinder.
Lin et al., 2005	USA	Sundhedsansatte (Womens Health Study)	36876 K	10	>45	FFQ (131 fødevarer) Valideret	223	<u>Portioner per dag</u> <u>høj vs. lav kvintil</u> F+G: 10 vs. 2,6 F: 3,8 vs. 0,6 G: 6,8 vs. 1,5	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Colon og rectum F+G: 0,96 (0,58-1,62); P: 0,14 F: 0,79 (0,48-1,30); P: 0,27 G: 0,89 (0,56-1,41); P: 0,27 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med undergrupper af F+G, kartofler eller fiber

Tabel 6.7: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) ad sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk og endetarm (fortsat).

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Tsubono et al. 2005	Japan	Repræsentativ (Japan Public Health Center Study)	88658 M+K	6-9	40-69	FFQ 1 (44 fødevarer, heraf 5 G, 2 F Valideret, FFQ underestimere G FFQ 2 (52 fødevarer, heraf 3 F, 6 G)	705	Ikke angivet	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Colon og rectum F: 0,92 (0,70-1,19); P: 0,40 G: 1,00 (0,79-1,27); P: 0,80 Colon F: 0,92 (0,66-1,28); P: 0,61 G: 1,08 (0,80-1,45); P: 0,73 Rectum F: 0,91 (0,59-1,40); P: 0,47 G: 0,87 (0,58-1,31); P: 0,37	Ingen forskel i resultaterne imellem mænd og kvinder.
Wark et al., 2005	Holland	Repræsentativ (The Netherlands Cohort Study)	120852 M+K	7,3	55-69	FFQ (150 fødevarer) Valideret	Colon441	<u>Median</u> F: 120-160 g/d G: 173-181 g/d	<u>Høj vs. Lav tertil</u> Colon (hMLH1-): F: 0,46 (0,23-0,90); P:0,029 G: 0,86 (0,45-1,65); P:0,67	

Tabel 6.8: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i bugspytkirtlen.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Stolzenberg-Solomon et al., 2002	Finland	Mandlige rygere (alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study)	27111 M	10,2	50-69	Dietary history (>200 fødevarer) Valideret	163	Høj vs. lav kvartil 305 vs. 130 g/d	Høj vs. lav kvartil F+G: 0,74 (0,46-1,20); P: 0,24 G: 0,77 (0,47-1,27); P: 0,32 F + bær: 0,85 (0,53-1,35); P: 0,52 Energikorrigeret	Kartofler ikke medtaget. Ingen sammenhæng med kartofler, korsblomstrede grøntsager, citrusfrugter, bønner, friske og kogte G
Larsson et al. 2006	Sverige	Repræsentativ (The Swedish Mammography Cohort and the Cohort of Swedish Men)	81922 M+K	6,8	35-76	FFQ (96 fødevarer) Valideret	135	Høj vs. lav kvartil Serveringer per dag <2,5 vs. ≥5,5 gange per dag	Høj vs. lav kvartil F+G: 1,13 (0,66-1,94); P: 0,62 F: 1,10 (0,64-1,88); P: 0,66 G: 1,08 (0,63-1,85); P: 0,87 Energi korrigeret	Ikke signifikant sammenhæng med indtaget af korsblomstrede grøntsager, citrus frugter eller grønne bladgrøntsager

Tabel 6.9: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for lungekræft.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Neuhouser et al., 2003	USA	Rygere og arbejdere eksponeret for asbest (placebo arm af CARET studiet)	7048 M+K	12	50-69	FFQ	326	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Portioner per uge F+G: >26,7 vs. < 10,3 F: >11,1 vs. <1,9 G: >16,7 vs. <6,5	<u>Høj vs. lav kvintil</u> F+G: 0,73 (0,51-1,04); P: 0,21 F: 0,56 (0,39-0,81); P: 0,003 G: 0,82 (0,59-1,14); P: 0,39 Ikke energikorrigeret	Beskyttende effekt ved højt indtag af gruppen æbler, pærer, ferskner, abrikos og jordbær samt korsblomstrede grøntsager
Miller et al., 2004	10 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	478021 M+K	1-10	25-70	Landespecifik dietary questionnaires, kalibreret efter 24 timers recall	860	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Gennemsnit, gram per dag. Kvinder: F: 490 vs. 69 G: 403 vs. 78 Mænd: F: 486 vs. 41 G: 386 vs. 57	<u>Høj vs. lav kvintil</u> F: 0,60 (0,46-0,78); P: 0,0099 G: 1,00 (0,76-1,30); P: 0,8528 Ikke energikorrigeret. I stedet er der korrigeret for vægt.	Stærkere sammenhæng i Nordeuropa. Ingen sammenhæng med bladgrøntsager eller korsblomstrede grøntsager
Liu et al., 2004	Japan	Normal befolkning (JPHC I study og JPHC II study)	57591 M 59103 K	7/10	40-59/ 40-69	FFQ (44/52 fødevarer, heraf 3 G, 1/2F og 2 juice)	428	Ikke opgivet	<u>Høj vs. lav tertil</u> F+G: 1,10 (0,79-1,52) F: 1,16 (0,84-1,58) G: 1,03 (0,81-1,30)	Ingen sammenhæng i undergrupper af rygere og ikke rygere

Tabel 6.10: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for brystkræft.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Maynard et al., 2003	United Kingdom	Folk fra arbejderklassen (Boyd Orr Cohort)	1959 K	61-63	8	Vejet kostregistrering på husholdningsniveau	174	Høj vs. lav kvartil F: 88,4 vs. 0,6 g/d G: 115,2 vs. 23,1 g/d	Høj vs. lav kvartil Incidens: F: 1,08 (0,52-2,25); P: 0,61 G: 1,43 (0,70-2,92); P: 0,59	
Olsen A et al., 2003	Denmark	Kost, kræft og helbred	23798 K	4,7	50-64	FFQ (192 fødevarer, heraf 44 F + G) Valideret	Total: 425 ER+: 303 ER-: 91	Høj vs. lav kvartil >570g/d vs. <255 g/d	Per 100 gram øget indtag F+G: 1,02 (0,98-1,06) F: 1,05 (0,98-1,11) G: 0,98 (0,89-1,09) Juice: 1,00 (0,87-1,16) Receptor positive F+G: 1,05 (1,00-1,10) Receptor negative F+G: 0,90 (0,81-0,99)	Ingen sammenhæng med undergrupper af F + G. Beskyttende effekt af F + G og ER-brystkræft (RR: 0,90; 95% KI: 0,81-0,99; P: 0,04)
Gils et al., 2005	8 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	285526 K	5,4	25-70	Landespecifik dietary questionnaires, kalibreret efter 24 timers recall Valideret	3659	Høj vs. lav kvartil (gram per dag) G: 245 vs. 112 F: 372 vs. 115	Høj vs. lav kvartil G: 0,98 (0,84-1,14); P: 0,65 F: 1,09 (0,94-1,25); P: 0,11 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med F+G juice samt undergrupper af G.

Tabel 6.11: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i æggestokkene.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Larsson et al., 2004	Sverige	Normal befolkning (Swedish Mammography cohort)	61084 K	13,5	38-76	FFQ (67 fødevarer) Valideret	266	<u>Høj vs. lav kvartil</u> Portioner per d F: >3 vs. <1	<u>Høj vs. lav kvartil</u> G: 0,61 (0,38-0,97); P: 0,01 F: 1,37 (0,90-2,06); P: 0,07 RR pr. portioner stigning i G-indtag: 0,90 (0,80-1,01)	Ingen sammenhæng for total F+G (RR: 0,78 ;95% KI: 0,51-1,20). Ingen sammenhæng med undergrupper af F og G
Schultz et al., 2005	7 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	325640 K	6,3	19-98	Landespecifik FFQ og kosthistorist interview, kalibreret med 24 timers recall Valideret	581	Ikke beskrevet	<u>Effekt per 80g øget indtag</u> F: 1,08 (0,99-1,18) G: 0,92 (0,76-1,11) F+G: 1,02 (0,95-1,10) Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med grupper af G. Grænsesignifikant negativ sammenhæng med indtag af hvidløg/løg.
Mommers et al., 2005	Holland	Repræsentativ (The Netherlands Cohort study on Diet and Cancer)	62573 K	11,3	55-69	FFQ (150 fødevarer,	252 invasive epitel ovarie carcinom	<u>Høj vs. lav kvartil:</u> F+G: 583 vs. 207 g/d G: 291 vs. 105 g/d F: 343 vs. 62 g/d	<u>Høj vs. lav kvartil</u> F+G: 1,13 (0,70-1,82); P: 0,53 G: 0,98 (0,61-1,58); P: 0,83 F: 1,11 (0,70-1,78); P: 0,46	Ingen sammenhæng med undergrupper af F og G

Tabel 6.12: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for prostatakræft.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Giovannucci et al., 2003	USA	Mandlige højtuddannede (Health Professionals Follow-up Study)	47364 M		40-75	FFQ (131 fødevarer, heraf 6 om korsblomstrede grøntsager Valideret	2969	Høj vs. lav kvintil >5 per uge vs. ≤ 1 per uge. 1 servering modsvare ½ kop.	Høj vs. lav kvintil >5 per uge vs. ≤ 1 per uge F+G: 1,07 (0,92-1,24) Kors: 0,91 (0,79-1,04); P: 0,13	
Key et al. 2004	7 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	130544 M	4,8	20-97	Landespecifik FFQ, kalibreret med 24 timers recall Valideret	1104	Høj vs. lav kvintil Gram per dag F: 411 vs. 53 G: 242 vs. 97 F+G: 634 vs. 169	Høj vs. lav kvintil F: 1.06 (0,84-1,34); P: 0,74 G: 1,00 (0,81-1,22); P: 0,73 F+G: 1,00 (0,79-1,26); P: 0,80	Ingen sammenhæng med korsblomstrede grøntsager
Allen et al., 2004	Japan	Overlevende af atombombe sprængning (Life Span Study)	18115 M	16,9	18-99	FFQ (gentagne målinger) valideret	196	Høj vs. lav tertil <2 vs. næsten dagligt	Høj vs. lav tertil Gule og grønne G: 0,98 (0,66-1,44); P: 0,87 F: 1,20 (0,83-1,74); P: 0,40 Ikke energikorrigeret	
Kirsh et al., 2006	USA	Repræsentativ (Prostate, Lung Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial)	29361 M	4,2	55-74	FFQ (137 fødevarer, heraf 25 lycopene holdige fødevarer)	1338	Høj vs. lav kvintil Lycopene µg/d	Høj vs. lav kvintil Lycopene: 0,95 (0,79-1,13); P: 0,33	Ingen sammenhæng med indtag af lycopene holdige fødevarer (tomat produkter)

Tabel 6.13: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i nyrerne.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Rashidkhani et al., 2005	Sverige	Repræsentativ (The Swedish Mammography Cohort)	61000 K	13,4	40-76	FFQ (67 fødevarer) Valideret	122	<u>Høj vs. lav kvartil</u> <u>Serveringer per måned</u> F+G: >150 vs. <22 F: >75 vs. < 11 G: >75 vs. < 11	<u>Høj vs. lav kvartil</u> F+G: 0,59 (0,26-1,34); P: 0,46 F: 0,59 (0,27-1,25); P: 0,44 G: 0,60 (0,31-1,17); P: 0,17	
Van Dijk et al., 2005	Holland	Repræsentativ (The Netherlands Cohort study on Diet and Cancer)	120852 M+K	9,3	55-69	FFQ (150 fødevarer)	275	<u>Gennemsnit:</u> F+G: 351 g/d G: 190 g/d F: 162 g/d	<u>Høj vs. lav kvartil</u> F+G: 0,78 (0,50-1,21); P: 0,79 G: 0,84 (0,54-1,31); P: 0,76 F: 1,08 (0,71-1,66); P: 0,58	Ingen sammenhæng med undergrupper af F og G
Weikert et al., 2006	8 europæiske lande	Normal befolkning (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)	375851 M+K	6,2	25-70	Landespecifik FFQ, kalibreret med 24 timers recall Valideret	306	Ikke opgivet	<u>HR per øget daglig indtag</u> F+G (per 80g): 1,02 (0,93-1,11) G (per 40g): 0,97 (0,85-1,11) F (per 40g): 1,03 (0,97-1,08)	

Tabel 6.14: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for kræft i urinblæren.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Michaud et al., 2002	Finland	Mandlige rygere (alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study)	27111 M	11	50-69	Dietary history (276 fødevarer) Valideret	344	Høj vs. lav kvintil 422 vs. 84 g/d	Høj vs. lav kvartil F+G: 1,28 (0,89-1,84); P: 0,38 G: 1,16 (0,82-1,63); P: 0,14 F: 1,10 (0,77-1,57); P: 0,98 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med korsblomstrede grøntsager eller bær
Holick et al, 2005	USA	Sygeplejere (Nurses' Health Study)	88796 K	20	30-55 K	FFQ (61/130 fødevarer, herunder 6/(15 F, 11/28 G og 3 kartofler) Valideret	237	Høj vs. lav kvintil Portioner pr dag: F+G: >5,5 vs. <2,5 F: >3 vs. <1 G: >3 vs. 1,5	Høj vs. lav kvintil F+G: 1,08 (0,70-1,65); P: 0,99 F: 0,95 (0,65-1,46); P: 0,77 G: 1,29 (0,87-1,91); P: 0,40 Energikorrigeret	

8.3 Overvægt og fedme

Fedme defineres som en tilstand, hvor fedtmængden i kroppen er øget så meget, at det kan påvirke helbredet (WHO). I praksis anvendes begrebet "body mass index" (BMI, kropsmasseindex) til at klassificere overvægt ($BMI \geq 25$) og egentlig fedme ($BMI \geq 30$). BMI defineres som: $Vægt (kg) / højde (m)^2$. Meget tyder på, at personer med meget fedt placeret på maven er i endnu højere risiko for at udvikle type 2 diabetes og hjertesygdom, end personer med samme vægt, men med fedtet mere jævnt fordelt på hele kroppen. Andre antropometriske kropsmål, der anvendes til yderligere at vurdere, hvordan fedtet er placeret på kroppen, er talje- og hoftemålet, og til tider ratioen i mellem de to (THR).

Problemet med overvægt og fedme stiger herhjemme ligesom i andre lande. De seneste publicerede opgørelser er baseret på selvrapporteret vægt og højde i en undersøgelse udført af Statens Institut for Folkesundhed (SIF) i år 2000, hvor ca. 10 % af mænd og 9 % af kvinder over 16 år havde et $BMI \geq 30$, hvilket er en stigning på næsten 75 % i løbet af blot 13 år (Kjøller & Rasmussen, 2002). Og nyeste tal fra SIF offentliggjort på hjemmesiden i efteråret 2006 viser, at stigningen fortsætter således, at 11,4 % af alle mænd og kvinder over 16 år havde $BMI \geq 30$ i undersøgelsen fra 2005 (Statens Institut for Folkesundhed, 2006).

Nogle af de sidste offentliggjorte opgørelser med målte data på højde og vægt er fra 1999-2001 på voksne i 30-60 års alderen fra Inter99-undersøgelserne udført ved Københavns Amt (Jorgensen et al., 2003). Prævalensen af fedme ($BMI \geq 30$) i 1999-2001 var knap 18 % for både mænd og kvinder, hvilket er en fordobling i forhold til i en tilsvarende undersøgelse fra samme område i 1982, hvor hhv. 8,6 % af kvinderne og 9,7 % af mændene i aldersgruppen 30-60 år havde $BMI \geq 30$ (Heitmann, 1999). For 10 års-perioden 1982-1992 sås også en stigning af andelen af personer (især hos kvinderne, hvor andelen steg med mere end 60 %) med meget høje BMI værdier ($BMI \geq 35$), og gruppen udgjorde i 1992 hhv. 2 og 4 % af alle mænd og kvinder (Heitmann, 1999). Dette antal kan formodes at være steget yderligere frem til 1999. Langt de fleste af disse svært fede har behandlingskrævende komplikationer som bl.a. type-2 diabetes og hjerte-kar-sygdomme, hvilket resulterer i en betydelig overdødelighed.

Specielt foruroligende er den stigende forekomst af overvægt og fedme blandt børn og unge, hvor en undersøgelse på skolebørn (6-16 år), fandt en tre gange så høj forekomst af overvægt og fedme (fra ca. 5-6 % i starten af 1970'erne til ca. 15 % 15 til 25 år senere blandt de 14-16-årige) (Petersen et al., 2002). Andelen, der klassificeredes som fede var steget fra 0,4 til 2 % hos drengene og fra 0,9 til 2,6 % hos pigerne. Samme tendenser ses i data på yngre børn fra Odense-området, hvor en næsten fordobling af andelen af fede (2,3 til 4,3 %) sås blandt drenge og en 20 % stigning (2,4 til 2,9 %) hos piger i alderen 8-10 år i perioden fra 1985 til 1997 (Wedderkopp et al., 2001).

Den nutritionelle ætiologi til fedme er endnu uklar og kontroversiel. Der er således en række faktorer, der formodes at påvirke mætheds- og sultfølelsen, og som derfor ville kunne spille ind på energiindtaget og vægt. Blandt disse er madens energitæthed beskrevet som energiindholdet per gram fødevarer. Denne påvirkes især af fødevarens vand-, fedt- og fiberindhold. En lav energitæthed sættes i forbindelse med en større efterfølgende mæthedsfølelse og mindre sult. Da frugt og grøntsager oftest har lavt fedtindhold, højt vand og fiberindhold, og dermed lav energidensitet, kan det formodes, at de kan være med til at øge mæthedsfølelsen og medvirke til bedre vægtregulering. Rolls et al. diskuterer i en litteraturgennemgang undersøgelser, der har belyst frugt og grøntsagers indvirkning på mæthedsfølelsen og spiseophør (Rolls et al., 2004). I flere måltidstest sås en øget mæthedsfølelse efter måltider med højt indhold af

grøntsager, og dermed lavere energitæthed i måltider i forhold til en kost med højere energitæthed men med samme energiindhold. Samme effekt sås ved tilsætning af grøntsagsfibre til måltidet.

Energitætheden i måltidet synes også at påvirke det spontane spiseophør af et ad lib måltid. Dette skyldes formentligt, at vi er mere eller mindre programmerede til at spise den samme volumen af mad hen over en dag. I en undersøgelse, hvor energitætheden blandt andet blev nedsat ved hjælp af øget indtag af frugt og grøntsager, sås en spontan reduktion af energiindtaget, uden at deltagerne følte sult. Denne fornemmelse persisterede selv efter op til 5 dages manipulation af en ellers ad lib kost. En kost med højt indhold af frugt og grøntsager og lavere energitæthed medvirker formentligt til, at maden kan indtages i tilstrækkelige mængder, der stadig giver mæthedsfornemmelse, til trods for et lavere energiindtag. En medvirkende faktor er måske, at et sådant måltid tager længere tid at spise, hvilket nok også spiller ind på mæthedsfornemmelsen.

En anden foreslået faktor er, at typen og mængden af kulhydrater i en fødevare formodentlig vil påvirke kroppens kulhydratmetabolisme og dermed mæthedsfornemmelsen forskelligt. Det glykæmiske respons (ofte målt vha. det glykæmiske index) er meget forskellig for forskellige typer af frugt og grøntsager, og burde rent hypotetisk resultere i forskellig mæthed og sultfornemmelser. Hypotesen er, at et lavt GI skulle fremme mæthedsfornemmelsen, men resultaterne fra forskellige undersøgelser er få og ikke entydige. Eksempelvis har kartofler meget højt GI, men blev i en undersøgelse fundet som den mest mættende fødevare, hvilket formentlig skyldes lav energitæthed. Der mangler dog stadig flere undersøgelser på dette felt.

Andre faktorer, der formodes at spille ind, er den fysiske form af frugt og grøntsager. I måltidsundersøgelser sås det, at hele frugter mættede mere end mos, (hvor strukturen af fibrene er ændret/ delvis ødelagt), som mættede mere end juice (fiberfri), hvilket formentlig skyldes højere indhold af kostfiber i den hele frugt. Dog kan det være, at drikkevarer per se påvirker energiindtagsreguleringen anderledes end faste fødevarer, idet sult og tørst ikke er kontrolleret af de samme mekanismer. Hvorvidt juice påvirker sult- eller tørstmekanismerne er ikke kendt, og om kostfibre spiller ind herpå vides heller ikke. Dette kan også være en grund til, at anbefalinger for juice – og andre flydende frugt- og grøntsagsprodukter – skal evalueres anderledes end for hele frugter.

Vandindholdet i en fødevare eller en ret er altså af betydning. En undersøgelse viste, at tilsætning af vand til en gryderet, som bliver til suppe, havde større effekt på mætheden end at drikke den samme mængde vand ved siden af. Dette forstærker hypotesen om, at højt vandindhold i frugt og grøntsager kan øge mæthedsfornemmelsen. Hvorvidt disse korttidseffekter, der viser, at et højere indhold af frugt og grøntsager i kosten synes at resultere i en højere mæthedsfornemmelse, og derfor spontant nedsat energiindtag, og hjælpe til at bevare en stabil vægt, genfindes i langtids-interventionsundersøgelser eller i observationelle undersøgelser, vil blive gennemgået i de følgende afsnit for den nyeste litteratur siden 2002.

Ved den tidligere opdatering fra 2002 var konklusionen, at der formodentlig fandtes en sammenhæng mellem et højt indtag af frugt og grøntsager og nedsat risiko for udvikling af overvægt og fedme, men at kun få undersøgelser belyser dette. Siden er der kommet en række epidemiologiske prospektive kohorteundersøgelser samt nogle interventionsundersøgelser.

Prospektive kohorte-undersøgelser gennemført blandt voksne: Der er blevet publiceret mindst 14 prospektive kohorteundersøgelser siden 2002, hvor sammenhængen mellem indtaget af frugt, juice og grøntsager og vægtændringer, eller udviklingen af fedme er blevet undersøgt (se yderligere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.15). Information om frugt- og grøntsagsindtaget i disse

undersøgelser er primært estimeret som 1) indtaget ved baseline, eller 2) som ændringen i indtaget mellem baseline og follow-up og derefter relateret til den efterfølgende eller samtidige ændring i vægt. Undersøgelserne er udført på såvel voksne, som børn og unge baseret på data fra nordamerikanske og europæiske kohorter, samt en enkelt undersøgelse fra Australien.

Tre undersøgelser fra USA er gennemført på hhv. 'Nurses' Health' og 'Health professional' kohorterne. Blandt 74.000 kvinder fra 'Nurses' Health' kohorten undersøgte sammenhængene mellem ændringer i indtag af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle fedme eller opleve en vægtøgning på mere end 25 kilo i en 12 års opfølgningsperiode. Øget indtag hen over de 12 år af såvel frugt (OR: 0,76; 95 % KI: 0,68-0,84 (5. vs. 1. kvintil)) som grøntsager (OR: 0,84; 95 % KI: 0,75-0,93, (5. vs. 1. kvintil)) sænkede risikoen for at udvikle fedme i den samme tidsperiode (He et al., 2004).

En anden undersøgelse baseret på samme Nurses' Health study II fandt, at stigning i indtaget over 4 år fra mindre end 1 gang om ugen til mindst 1 gang om dagen af frugtjuice og frugt punch (sukkersødet), begge resulterede i signifikant større samtidige stigninger i vægten (4,0 kg og 3,7 kg) i forhold til hos de personer, der nedsatte deres forbrug tilsvarende (2,3 og 2,4 kg) (Schulze et al., 2004).

I Health Professional kohorten (n= 27082 mænd) var en stigning i indtaget af kostfibre fra frugt associeret med en signifikant mindre 8 års stigning i vægt (gennemsnitsvægtstigning: 1.59 kg i laveste kvintil vs. 0.64 kg i højeste kvintil). Ligeledes sås det, at jo mere en person havde øget sit indtag af æbler (primære enkeltkilde til frugt fibre i kohorten) hen over de 8 år, jo mindre tog han på i vægt (-0,67 kg per ekstra æble/dag). Det samme var ikke tilfældet for kostfibre fra grøntsager, hvor ingen signifikante sammenhænge sås (Koh-Banerjee et al., 2004).

Fra Canada foreligger der en mindre undersøgelse fra 'the Quebec family study' (n=248), hvor sammenhænge mellem ændringer i indtaget af en række fødevaregrupper (målt enten vha. et subjektivt spørgsmål om hvorvidt deltageren selv mente at have ændret sit forbrug eller målt vha. kostregistrering ved baseline og follow-up) og samtidige ændringer i forskellige kropsmål over en 6-årig opfølgningsperiode blev undersøgt (Drapeau et al., 2004). Uanset hvilket kropsmål (ændringer i: vægt, % kropsfedt, hudfoldsmålinger og taljemål) man undersøgte, steg vægten mindre hos de personer, der selv rapporterede, at de havde øget deres indtag af frugt hen over perioden. En sådan sammenhæng sås ikke for selvrapporteret øget indtag af grøntsager. Ændringer i frugtindtag målt vha. kostregistreringen var også den eneste fødevaregruppe, sammen med skummetmælk, der var invers relateret til ændringer i alle fire kropsmål.

Siden 2002 er der kommet to spanske undersøgelser baseret på den samme kohorte, et tysk, et hollandsk og en dansk undersøgelse. I det spanske SUN projekt med mere end 11.000 mænd og kvinder, fandtes en signifikant lavere OR for at have haft en selvrapporteret vægtstigning på mere end 3 kilo i de foregående 5 år før undersøgelsesstart hos mænd med et højt indtag af frugt og grøntsager, medens en sådan sammenhæng ikke var til stede for kvinder (Bes-Rastrollo et al., 2006b). Blandt de godt 7.000 deltagere, som også havde svaret på et follow-up spørgeskema 2 år senere, fandt man dog ingen prospektive sammenhænge mellem højt indtag af frugt og grøntsager ved baseline og en efterfølgende lavere vægtstigning i opfølgningsperioden (Bes-Rastrollo et al., 2006a). Derimod synes der at være en dosis-respons sammenhæng mellem indtaget af sukkersødet juice og efterfølgende vægtstigning.

I 2007 er der publiceret yderligere en tredje undersøgelse fra Bes-Rastrollos gruppe baseret på samme kohorte, hvor sammenhænge mellem indtag af nødder og vægtændringer er undersøgt. De

personer, som rapporterede at spise nødder 2 eller flere gange om ugen (en portion modsvarede ca. 50 gram) havde en signifikant 30 % lavere risiko for at tage 5 eller flere kilo på (hvilket 10 % af kohorten gjorde) i løbet af en 2 års opfølgningsperiode i forhold til personer, der aldrig eller næsten aldrig spiste nødder. Gruppen, der meget sjældent spiste nødder tog i gennemsnit næsten et halvt kilo mere på end personer, der ofte spiste nødder. Indtaget af nødder var dog ikke signifikant associeret med reduceret risiko for at udvikle overvægt eller fedme i en justeret model (Berra et al., 2007).

I en undersøgelse af godt 17.000 ikke-rygere fra European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam kohorte fandtes ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager ved baseline og efterfølgende 2 – års vægtændringer (Schulz et al., 2002).

En mindre undersøgelse fra Holland på en subgruppe af the Doetinchem cohort study' (n=288 mænd) fandt, at jo mere en person havde øget sit indtag af frugt, jo mindre tog vedkommende samtidig på i vægt og rundt om taljen hen over den fem-årige opfølgningsperiode (Nooyens et al., 2005).

Sluttelig viste en dansk undersøgelse baseret på data fra MONICA undersøgelserne af 2300 midaldrende kvinder og mænd fulgt over en 6-årig opfølgningsperiode, ingen sammenhæng mellem ugentligt indtag af frugt og grøntsager ved baseline og efterfølgende ændringer i taljemålet, som et udtryk for graden af abdominal fedme (Halkjær et al., 2004).

Konklusion på undersøgelser af voksne: I de undersøgelser, hvor samtidige ændringer i frugt og grøntsager og vægt undersøges, medfører et øget indtag af frugt og grøntsager, at vægten stiger mindre. Dette var dog ikke tilfældet for juice, hvor en undersøgelse så større vægtstigning hos personer, der øgede deres forbrug. Der er ikke de samme klare sammenhænge for frugt og grøntsager i undersøgelser, der belyser sammenhængene mellem indtaget ved start og den efterfølgende ændring i vægt.

Undersøgelser, der belyser samtidige ændringer, har dog den svaghed som også forekommer i tværsnitundersøgelser, at tidssekvensen forsvinder, og at det ikke med sikkerhed kan siges, om personer har ændret kostvaner som en konsekvens af en vægtændring, eller omvendt. En enkelt undersøgelse fandt, at et højt indtag af nødder i forhold til ingen indtag var relateret til en mindre risiko for efterfølgende at have en stor vægtstigning, men der mangler flere undersøgelser på dette område.

Prospektive kohorte-undersøgelser gennemført blandt børn: Den eksisterende ret sparsomme litteratur på børn og unge er primært lavet på amerikanske kohorter. En undersøgelse af 971 børn fra 1 til 4 år gennem en periode på 6 til 48 måneder viste, at der ikke var sammenhænge mellem indtaget af frugt og grøntsager og ændringer i BMI, medens BMI øgedes hos børn, der havde et højt indtag af frugtjuice. Denne sammenhæng var stærkest hos børn, der var i høj risiko for at blive eller allerede var overvægtige ved baseline, hvor hvert ekstra dagligt indtag af et glas juice var relateret til en BMI z-score stigning på 0,009 SD per måned. Omvendt var vægtøgning mindre hos de allerede overvægtige børn, hvor forældrene ved baseline svarede ja til, at de forsøgte at tilbyde børnene mere frugt (Faith et al., 2006).

I en anden kohorte af 1379 børn fra 2 til 5 år fulgt over 6 til 12 måneder fandtes ingen sammenhæng mellem indtag af frugt og grøntsager og efterfølgende vægtændringer (Newby et al., 2003).

En tredje amerikansk undersøgelse blandt næsten 15.000 9-14 årige børn fandt ingen konsistente sammenhænge mellem indtaget af frugt og grøntsager og årlige ændringer i BMI over en periode på 3 år. En tilsyneladende beskyttende effekt af højt indtag af grøntsager på øgning i BMI hos drenge forsvandt efter justeringer for total energi, medens et højt indtag fra frugt og juice tenderede til at være associeret med BMI øgning i en model justeret for totalt energiindtag (Field et al., 2003). Ingen af sammenhængene var dog stærke.

Sluttelig sås ingen forskelle i indtaget af kulhydrater fra frugtjuice ved baseline for børn med normal BMI ved både baseline og follow-up; børn, der enten tog på eller tabte sig; eller børn, der var overvægtige på begge tidspunkter i en undersøgelse af 8-årige australske børn, der blev fulgt i 5 år, og hvor forskellige drikkevarer blev undersøgt (Tam et al., 2006).

Konklusion på undersøgelser af børn og unge: Ikke overbevisende stærke sammenhænge mellem vægtændring og indtaget af frugt og grøntsager. Enkelte undersøgelser tyder på, at der kan være en sammenhæng mellem indtaget af frugtjuice hos børn med særlig risiko for overvægt, eller som allerede er overvægtige, og yderligere vægtøgning.

Interventionsundersøgelser: Der foreligger kun få interventionsundersøgelser, der belyser sammenhængen mellem en 'pålagt' ændring af kosten med specifik fokus udelukkende på indtaget af frugt og grøntsager og ændringer i vægt. Langt de fleste interventionsundersøgelser undersøger flere end en kostparameter og ligner i den forstand meget den type epidemiologiske undersøgelser, hvor forskellige eksisterende kostmønstre (fx karakteriseret som 'sund', 'traditional/western', 'høj alkohol indtag' etc.) identificeres blandt deltagerne. Interventionsundersøgelser, der gerne vil ændre deltagerens livsstil til en sundere, vil ofte forsøge at forbedre de parametre, der er indeholdt i det kostmønster, der identificeres som 'sund'. Interventionen vil typisk være at nedsætte total energi og /eller fedtindtaget og øge indtaget af frugt, grøntsager og fuldkornsprodukter, til tider også kombineret med øget fysisk aktivitet og planlagt vægttab. Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI) er et typisk eksempel på en interventionsundersøgelse, hvor der interverneres på hele livsstilen (en aktiv kostændring til en mere fedtfattig kost, med et øget indtag af kulhydrater primært fra frugt, grøntsager og kornprodukter). Det overordnede formål med interventionen var møntet på sammenhænge mellem livsstilsændringer og kræft i bryst og tarmen, og deltagerne blev opfordret til forsøge at bevare vægten (Howard et al., 2006a). En kontrolgruppe (n=29294) fik udleveret pjecer om sund kost. Follow-up-perioden var 7,5 år, med mest intens kontakt de første 12 mdr. Kvinder i interventionsgruppen tabte spontant gennemsnitligt 2,2 kg mod ingen vægtændring i kontrolgruppen over det første år, men efter 7,5 år var forskellen mellem grupperne mindsket betydeligt til ca. 0,5 kg forskel. Interventionsgruppen øgede både deres gennemsnitlige frugt og grøntindtag og sænkede deres fedtindtag mere end kontrolgruppen, hvilket gør det umuligt at konkludere, hvorvidt det øgede indtag af frugt og grøntsager er den primære kilde til det observerede større vægttab hos interventionsgruppen. Ligeledes foreligger der en lang række interventionsundersøgelser foretaget på børn, hvor interventionen sker i skole regi. Som med interventionsundersøgelserne på voksne indbefatter disse undersøgelser oftest ændringer på en række parametre, som sundere kost (herunder øget indtag af frugt og grøntsager), reduceret sodavandsindtag, sundere kantiner, mere fysisk aktivitet etc. Flere af undersøgelserne tyder på, at disse interventioner virker, men udformningen af interventionen gør, at man igen ikke kan konkludere direkte på effekten af øget indtag af frugt og grøntsager (Haerens et al., 2006; Spiegel & Foulk, 2006).

Baseret på denne type undersøgelser er det derfor meget svært at konkludere på den specifikke betydning af et øget indtag af frugt og grøntsager, idet et vægttab kan være forårsaget af en kombination af hele interventionen og i høj grad af, hvorvidt deltagerne overholder interventionen

eller ej. Undersøgelser, hvor vejledning om vægttab er en del af interventionen, synes heller ikke at være anvendelige til at belyse den specifikke effekt af frugt og grøntsager på vægten idet forskellen mellem kontrol- og interventionsgruppen kommer til også at dække over mange andre vigtige faktorer end ændringer i frugt og grøntsagsindtaget. En lang række af undersøgelserne er desuden foretaget på patientgrupper, fx personer med hypertension, hvor interventionen også inkluderer ændringer i specifikke hypertension- risikofaktorer (Appel et al., 2003), eller hos kvinder med brystkræft (Thomson et al., 2004). En egentlig gennemgang af disse livstilsændrings-interventioner er derfor ikke foretaget, men eksempler på forskellige undersøgelser, der giver en indikation af betydningen af øget frugt- og grøntsagsindtag i forhold til vægttab/øgning eller vedligeholdelse vil blive præsenteret i det følgende afsnit.

I en brasiliansk undersøgelse på 411 overvægtige kvinder med hyperkolesterolemie, fandt man, at en intervention med 3 æbler eller pærer om dagen sammenlignet med 3 hvide cookies med samme energiindhold, gav et signifikant større vægttab i frugtgruppen i forhold til i gruppen, der spiste hvedekager (vægttab på 1,22 vs. 0,88 kg $p=0,004$) over en 12-ugers periode. Begge grupper var instrueret i at følge en fedtfattig kost med henblik på at opnå et vægttab, eneste forskel var således interventionen med frugt eller cookies (Conceicao de et al., 2003).

En anden undersøgelse randomiserede 30 overvægtige forældrepar, der alle var blevet sat på den samme energi-reducerede vægttabskost, og deres børn, til to interventionsgrupper. Den ene gruppe blev opfordret til at øge frugt- og grøntsagsindtaget, medens den anden gruppe blev opfordret til at reducere indtaget af høj-fedt/høj-sukker fødevarer. 'Frugt og grøntgruppen' tabte signifikant mere i vægt efter et år end 'reduceret høj-fedt/høj-sukker fødevarer' gruppen. Begge grupper overholdt interventionen, men i frugt- og grøntsagsgruppen sås yderligere et spontant fald i indtaget af høj-fedt/høj-sukker fødevarer (Epstein et al., 2001).

Der foreligger også en del interventionsundersøgelser, der har undersøgt, om det var muligt at få personer til at øge deres indtag af frugt og grøntsager som et led i en potentiel kræftforebyggelse. Ændringer i indtag samt relevante biomarkører og endpoints som plasma karotenoider, serum lipider, Na og K i urin og vægt blev målt. Disse undersøgelser har således ikke vægtændringer i forbindelse med interventionen som hovedfokus, men opfordrer nærmere til at bevare uændret vægt. To sådanne undersøgelser fra 1999 og 2000 fandt, at deltagerne formåede at øge deres frugt og grøntsagsindtag til det anbefalede over en interventionsperiode på et halv til et helt år. De bevarede deres oprindelige vægt ved spontant at sænke energi fra fedtindtaget tilsvarende (Maskarinec et al., 1999; Smith-Warner et al., 2000). En anden undersøgelse ønskede at evaluere, om forskellige interventionsmetoder til at øge indtaget af frugt og grøntsager (igen med fokus på brystkræftforebyggelse) påvirkede vægten forskelligt. 112 raske kvinder med familier historie af brystkræft blev randomiseret til en et-årig intervention med 1) øget frugt og grøntsager, 2) sænket fedtindtag eller 3) en kombination af begge.

Desuden var der en kontrolgruppe, der ikke fik intervention. Målet med interventionerne var at belyse, om det var muligt at opnå den givne intervention (9 serveringer af frugt og grøntsager) uden at ændre på deltagerens oprindelige energiindtag og vægt. Dette skulle ske ved, at deltagerne blev instrueret til at udskifte fødevarer (eksempelvis øge frugt- og grøntsagsindtaget på bekostning af andre kulhydratrige fødevarer så som brød og kager, medens fedt og proteinindtag skulle bevares som ved baseline). For fedtreduktionsgruppen skulle sænkning i indtag ske ved at øge indtaget af kulhydrat, der primært ikke kom fra frugt og grøntsager. Indtaget af de fødevarer, som interventionen drejede sig om i de tre grupper, skulle opgøres dagligt, medens supplerende oplysninger om hvorledes personer havde substitueret forskellige fødevarer for at opretholde et stabilt energiindtag blev rapporteret månedligt. I gruppen, der blev instrueret i at spise mere frugt

og grøntsager, så man en vægtøgning, medens et vægttab fandt sted i gruppen, der blev instrueret i at sænke fedtindtaget. I kontrolgruppen og gruppen, der blev instrueret til både at øge indtaget af frugt og grøntsager og sænke fedtindtaget, sås der vægtstabilitet (Djuric et al., 2002). I denne undersøgelse tyder det altså på, at deltagerne ikke var i stand til at øge deres frugt- og grøntsagsindtag uden også at øge deres energiindtag, hvis de kun fik vejledning om at øge frugt- og grøntsagsindtaget primært på bekostning af andre kulhydratkilder og ikke fedtindtaget, og ikke skulle rapportere dagligt om de supplerende kostændringer. Et spontant fald i fedtindtaget sås, men ikke nok til at kompensere for det øgede frugt og grøntsagsindtag.

Det må konkluderes, at der stadig findes en del faktorer, heriblandt hvorledes interventionen tilrettelægges, der spiller ind på, om øget indtag af frugt og grøntsager synes at medvirke til vægtstabilitet/tab. Bl.a. betydningen af hvilke fødevarer man fravælger i forbindelse med tilvalg af mere frugt og grøntsager. Baseret på nuværende data er det svært at konkludere om, en specifik intervention med frugt og grøntsager uden andre interventioner vil resultere i vægttab eller stabilitet.

8.3.1 Konklusion om fedme

Generelt er der stadig få undersøgelser, som specifikt har undersøgt sammenhængen mellem frugt, grøntsager og vægtændringer. Hovedparten af undersøgelserne hidtil har desuden været tværsnitsundersøgelser, som ikke belyser årsagssammenhænge. Siden seneste gennemgang af sammenhængen mellem frugt, grøntsager og udviklingen af overvægt og fedme er der dog publiceret mindst 14 prospektive kohorteundersøgelser, hvor indtaget af frugt og grøntsager og ændringer i vægt eller fedmegrad er undersøgt. Derudover er der publiceret en række undersøgelser, hvor sammenhænge mellem forskellige kostmønstre og vægtændringer er blevet belyst. Sluttelig foreligger der en række interventionsundersøgelser, hvor øget indtag af frugt og grøntsager ofte indgår som en parameter i interventionen. Idet de to sidstnævnte typer undersøgelser ikke giver oplysninger på den specifikke effekt af frugt og grøntsager, er de prospektive undersøgelser om kostmønstre og vægtændringer ikke medtaget i konklusionen i rapporten og interventionsundersøgelserne kun medtaget i begrænset omfang som supplerende til kohorteundersøgelserne. Cirka halvdelen af kohorteundersøgelserne blandt voksne viste en sammenhæng mellem øget frugt- og grøntsagsindtag og mindre vægtstigning. Dog sås det helt tydeligt, at undersøgelser, hvor der blev fundet sammenhænge hovedsageligt var de undersøgelser, hvor samtidige ændringer i indtag og vægt blev undersøgt, medens langt færre sammenhænge sås i undersøgelser, der belyste sammenhænge mellem indtaget ved start og den efterfølgende ændring. I undersøgelser hvor en sammenhæng forekom, synes der at være en vis dosis respons sammenhæng mellem ændring i indtaget af frugt og grøntsager og ændringer på vægten. Idet langt de fleste undersøgelser ikke opgiver andet end den faktiske størrelse af ændringen og ikke start og slutniveau for indtaget, er det meget svært at udtale sig om det optimale indtagsniveau, da en stor stigning kan starte fra såvel et højt som et lavt udgangsniveau. Enkelte undersøgelser tyder på, at juice ikke har de samme sammenhænge med vægtændringer, som set for hele frugter, idet et højt eller øget indtag hos såvel voksne som overvægtige børn, eller børn i risiko herfor, synes at øge vægten yderligere, men der mangler flere undersøgelser til at belyse dette. Undersøgelserne indikerer dog, at anbefalinger for juice og andre flydende frugt- og grøntsagsprodukter, som en del af 6 om dagen, formentlig fortsat skal evalueres og defineres anderledes end for hele frugter og grøntsager. På det foreliggende er der næppe grund til at ændre på de nuværende anbefalinger i øvrigt.

Der findes ikke tilstrækkelig med undersøgelser, som belyser sammenhænge mellem specifikke undergrupper indenfor frugt og grøntsager, herunder tørret frugt og nødder og vægtudvikling. Der er stadig behov for flere såvel observerende undersøgelser, samt interventionsundersøgelser, som

specifikt kan belyse sammenhængen mellem indtag af frugt, grøntsager og udvikling af overvægt og fedme.

Tabel 6.15: Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhænge mellem indtag eller ændringer i indtaget af frugt og grøntsager og ændringer i forskellige fedmemål.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse-variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
voksne										
Schulz et al., 2002	Tyskland	EPIC Potsdam	6364 M 11005 K Ikkerygere	2 år	19-70 år	FFQ (148 fødevaregrupper) Opgjort og analyseret i 24 fødevaregrupper (frugt og grøntsager hver for sig)	Ændringer i vægt per år justeret for baseline vægt og højde (analyseret vha. Polytomous regression i 5 niveauer)	Analysert som en kontinuert variabel i enheder af 100 gram. Ingen gennemsnitsværdier opgivet.	<u>OR for stor vægtstigning eller stort vægttab i forhold til stabil vægt per 100 g i indtag</u> M: F: OR stor vægtstigning: 0,94 (0,83-1,05) G: OR stor vægtstigning: 0,98 (0,85-1,14) F: OR stort vægttab, 1,03(0,93-1,14) G OR vægttab, 0,99(0,87-1,13) K: F: OR stort vægtstigning: 0,94 (0,86-1,02) G: OR stor vægtstigning: 0,99 (0,88-1,10) F: OR stort vægttab, 1,03(0,97-1,11) G: OR vægttab, 1,01(0,92-1,11)	<u>Baseline kost og efterfølgende vægtændringer</u>
He et al., 2004	USA	Sygeplejersker (Nurses' Health Study)	74063 K	12 år	38-63 år	FFQ, spurgt til indtaget af 16 frugter og 28 grøntsager året før. valideret	Udvikling af fedme (BMI>30): 6530 Stor vægtøgning: +25 kg: 669 Justeret for baseline BMI	Ændringer i indtaget af frugt, grøntsager og total f&g mellem baseline og follow-up <u>Høj vs. lav kvintil af ændring</u> Portioner per dag F: 1,86 vs. -0,29 G: 2,80 vs. -0,40 F+G: 3,99 vs. -2,36	OR for at udvikle BMI >= 30 <u>Høj vs. lav kvintil (ændringer)</u> F: OR: 0,76 (0,68-0,84); P: 0,0007 G: OR: 0,84 (0,75-0,93); P: 0,0002 F+G: OR 0,76 (0,69-0,86); P: <0,001 Energikorrigeret	<u>Samtidige ændringer i kost og vægt</u> Samme omvendte sammenhæng mellem F, G, og F+G indtaget og stor vægtøgning

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Schulze et al., 2004	USA	Nurses Health studyII	51603	4 år	24-44	FFQ (4 spg om juice og 1 spg om frugtpunch)	Ændringer i vægt og BMI Justeret for baseline BMI	Ændringer i indtag af juice og frugtpunch i 5 grupper 1) Stabilt lavt indtag <1/uge 2) Stabilt højt indtag >1/d 3) Øget indtag fra <1/uge til >1/dag 4) Reduceret indtag fra >1/uge til <1/uge 5) Andet.	<u>Vægtøgning ved øget indtag af juice:</u> 4 kg <u>Vægtøgning ved reduceret indtag:</u> 2,32 kg. (p<0,001) <u>Vægtøgning ved øget indtag af frugtpunch:</u> 3,7 kg <u>Vægtøgning ved reduceret indtag:</u> 2,4 kg. (p<0,001) (Andre værdier ikke opgivet)	<u>Samtidige ændringer i indtag og vægt</u>
Koh- Banerjee et al., 2004	USA	Health professional study	27082M	8 år	40-75 år	FFQ	Vægtændringer Justeret for baseline BMI	Ændringer i indtaget mellem baseline og follow-up af <u>Høj vs. lav kvintil af ændring (g/d)</u> Fiber fra frugt 3,7 vs- 2,2 Fiber fra grøntsager: 4,1 vs. -3,2 Indtag af æbler (stk /dag)	Vægtændringer <u>Høj vs. lav kvintil</u> F: 0,64 kg vs. 1,59 kg (p<0,0001) Lineær estimat: -2,51 kg/20 g øgning i frugt fiber G: 1,12 kg vs. 1,08 kg (p=0,8) Æbler: -0,67 kg per æble ekstra per dag.	<u>Samtidige ændringer i kost og vægt</u>

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Drapeau et al., 2004	Canada	The Quebec Family study	112 M 136 K	6 år	18-65 år	3 dages kostregistrering FFQ om ændringer i indtag af fødevaregrupper	Ændringer i: -Vægt -% kropsfedt -Sum af hudfoldsmåling -taljemålet Justeret for baseline vægt og højde	Subjektiv selvrapporteret ændring i indtag mellem baseline og follow-up af frugt og grøntsager 1) spiser mere 2) samme mængde 3) mindre Ændringer i indtag af frugt og grøntsager fra kostregistrering Opgjort i E% fra fødevaregruppen (ingen værdier opgivet)	Selvrapporteret øget indtag af frugt er relateret til samtidig mindre stigning i alle fire kropsmål. For vægt og taljemål sås: 1) 1.9 kg, 2 cm 2) 4 kg, 3,5 cm 3) 7 kg, 6 cm <u>Ændringer i indtag af frugt fra baseline til follow-up (i E%) baseret på kostregistrering er invers relateret til ændringer i alle fire kropsmål</u> For vægt og talje sås: -0,23 kg +/- 0,09 SE p=0,02 -0,23 cm +/-0,09 SE P=0,02	<u>Samtidige ændringer i indtag og vægt</u> Hverken selvrapporteret ændret indtag af grøntsager eller ændringer baseret på kostregistrering er relateret til ændringer i de fire kropsmål
Halkjær et al., 2004	Danmark	MONICA studiet	1131 K 1169 M	6 år	35-65 år	FFQ (26 fødevaregrupper) heraf 4 om frugt og grønt Valideret	Ændringer i taljemålet Justeret for baseline BMI og taljemål	Ugentlige frekvenser af total frugt og grøntsager opgjort i kvintiler. Og inddraget lineært som kvintilvis stigninger Høj vs. lav kvintil (median indtag) i gange/uge 24,5 g/uge vs. 4 g/uge	<u>Ændringer i taljemålet per kvintil stigning i frugt og grøntsager</u> M: $\beta=0,002$ cm (-0,26-0,26) per kvintil stigning K: $\beta=-0,03$ cm (-0,35-0,28) per kvintil stigning i	<u>Baseline indtag og efterfølgende ændringer i taljemålet</u>

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Nooyens et al., 2005	Holland	EPIC Doetinchem	288 m	5 år	50-65 år	FFQ (178 fødevarer)	Ændringer i vægt og taljemålet ikke justeret for baseline niveau	Ændringer i indtag af frugt og grøntsager fra baseline til follow- up opgjort i gange per uge eller i antal portioner) Ingen gennemsnitsværdier opgivet.	<u>Vægtændringer per øgning i indtaget af frugt eller grønt (gange/uge)</u> <u>Vægt:</u> $\beta = -0,02$ kg per øgning i frugtindtaget (gange/uge) $p = 0,03$ Taljemål: $\beta = -0,03$ cm per øgning i frugtindtag $p < 0,0$ Ingen sammenhænge mellem ændringer i indtag af grøntsager og ændringer i vægt og taljemål (resultater ikke vist)	<u>Samtidige ændringer i kost og vægt</u>
Bes- Rastrollo et al., 2006a	Spainen	SUN Project	5094 m 6613k	5 år (retrospektivt)	41år,	FFQ, 136 fødevarergrupper, heraf 13 om frugt og 11 om grøntsager	OR for vægtstigning på \geq 3 kg i de sidste 5 år før baseline Ikke justeret for baseline	Kvintiler af indtag <u>Høj vs. lav kvintil af Portioner per dag</u> M: F+G: 7,7 vs. 2,8 K: F+G: 8,7 vs. 3,1	<u>OR for at have taget mere end 3 kg på i de forløbne 5 år op til baseline.</u> <u>Høj vs. lav kvintil</u> M: OR: 0,54 (0,44-0,67, p for trend: $< 0,0001$ K: OR: 0,94 (0,77-1,15), p for trend 0,38 Justeret for total energi	<u>Vægtændringer de sidste 5 år før kostmåling</u> Sammenhænge ne svækkes efter justering for fiber, medens beskyttende effekt af fiber ikke svækkes efter justering for f&g.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Bes- Rastrollo et al., 2006b	Spainen	SUN Project	7194 m/k	2 år	41år	FFQ, (136 fødevaregrupper heraf 13 om frugt og 11 om grøntsager)	OR for vægtstigning på \geq 1 kg vægtændringer Justeret for baseline vægt	Kvintiler af indtag Justeret for energi fra resterende fødevarer. Ingen oplysninger for indtag af frugt og grøntsager. For sødet frugt juice er indtaget Range indenfor kvintiler <u>Høj vs. lav kvintil:</u> $\geq 186\text{g/d}$ $\leq 13\text{g/d}$	Ingen sammenhæng mellem indtag af f&g og OR for vægtstigning eller vægtændringer (ingen estimater opgivet) Tendens til at øget indtag af sødet frugtjuice var associeret med øget <u>OR for vægtøgning</u> Høj vs. lav kvintil (ref) M/K: OR: 1,16 (0,99-1,36, p for trend: 0,039	<u>Baseline kost og efterfølgende vægtændringer</u>
Nødder										
Bes- Rastrollo et al., 2007	Spainen	SUN Project	8865 m/k	2 år	41år	FFQ, (136 fødevaregrupper heraf 4 om indtaget af nødder)	OR for vægtstigning på \geq 5 kg OR for at blive overvægtig eller fed Vægtændringer som kontinuert variabel Justeret for baseline vægt	Indtaget af en portion nødder (50 g) opdelt i 4 kategorier (aldrig til mindst 2 gange om ugen)	<u>OR for at tage mere end 5 kg på.</u> Nødder mindst 2 gange om ugen vs. meget sjældent (ref) OR: 0,73 (0,55-0,96) p for trend =0,026 <u>OR for at blive overvægtig/fed</u> Nødder mindst 2 gange om ugen vs. meget sjældent (ref) OR 0,73(0,48-1,11) P for trend =0,206 <u>Vægtændringer:</u> nødder mindst 2 gange om ugen vs. meget sjældent (ref) -410 g (-740 - -80) P for trend =0,03	<u>Baseline kost og efterfølgende vægtændringer</u> Analyser justeret for fiber indtag svækker estimerne.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse-variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Børn										
Newby et al., 2003	USA	The WIC program	1379 børn	6-12 mdr.	2-5 år	FFQ 84 spg der skal afdække indtag af bl.a. indtag af frugt og grøntsager	Årlig vægtændring Justeret for ændringer i højde og baseline vægt	<u>Indtag af frugt og grøntsager i portioner</u> (gennemsnit (SD)) per dag (M;K) F: 3,5(2,2):3,5(2,1): G: 2,7(1,5):2,8(1,7)	<u>Ændringer i vægt per portion/dag</u> F $\beta=0,02$ (SE:0,03) G: $\beta=0,06$ (SE:0,04) Indbyrdes justerede fødevaregrupper Ingen forskel på estimaterne om med og uden just for total energi	I en model, hvor grøntsager undersøges alene uden justering for andre fødevaregrupper ses tendens til en positive sammenhæng mellem indtag og vægtøgning.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Field et al., 2003	USA	Børn og unge (Growing up today study)	8203 K 6715 M	3 år	9-14 år	FFQ (131 fødevarer, heraf 11 frugt og 19 grøntsager) Valideret	Årlige ændringer i BMI z-scores Justeret for baseline BMI z-score	Portioner per dag (K; M): gennemsnit(SD) F: 1,0 (0,8); 1,0(0,8) F + juice: 1,9(1,3); 1,8 (1,3) G excl french fries: 1,5 (1,0); 1,4(1,0) G excl kartofler: 1,3(0,9); 1,2 (0,9) F+G: 3,4 (2,0); 3,3 (2,0)	<p>Årlige ændringer i BMI z-scores per stigning i portion/dag</p> <p>Uden justering for energi</p> <p>K: F: $\beta=0,0$ (-0,001-0,002) G: $\beta=-0,001$ (-0,002-0,001)</p> <p>M F: $\beta=0,001$ (-0,001-0,002) G: $\beta=-0,003$ (-0,005- -0,001)</p> <p>Med justering for energi:</p> <p>K: F: $\beta=0,003$ (0,001-0,004) G: $\beta=0,005$ (-0,000-0,005)</p> <p>M F: $\beta=0,002$ (-0,000-0,003) G: $\beta=-0,001$ (-0,004 -0,001)</p> <p>Model med indbyrdes justering af frugt og grøntsager</p>	<p>Baseline kost og efterfølgende vægtændringer</p> <p>Inkonsistente resultater for piger og drenge</p>

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder	Metode	outcome mål	Indtag/interesse- variable	Justerede sammenhænge	Bemærkninger
Tam et al., 2006	Australie n	The Nepean study	136 m 132 k	5 år	7 -8 år	3 dages dagbog	Indtag af kulhydrat fra frugtjuice/drik i fire BMI grupper 1)Acceptabel BMI begge tidspunkter 2)BMI øgning 3)BMI fald 4)Overvægt/fed begge tidspunkter	Kulhydrat indtag i gram (median (5-95 percentil)) fra frugt juice/drik i hver af grupperne (yderligere undersøgtes sodavand/saftevand og mælk)	Forskelle i indtaget af kulhydrat fra juice ved starttidspunktet for fire BMI grupper 1) 14 g (0-48) 2) 8,6 g (0-59) 3)13 (0-41,4) 4) 14 (0-44) P =0,734	Baseline kost og efterfølgende vægtændringer
Faith et al., 2006	USA	The Special supplemental Nutrition program for women, infants and children (WIC)	971 børn	6-48 mdr.	1-5 år	FFQ (spørgsmål om daglig indtag af bl.a. fruit, frugt juice og grøntsager, gulerødder og kartofler) Spg til forældrene ang. Om de forsøgte at få deres børn til at spise mere frugt og grøntsager	Månedlige ændringer i hældningen af alders og kønsspecifikke BMI z-scores Analyser stratificeret på baseline overvægtstatus	Baseline indtag af af frugt, grøntsager, gulerødder og juice <u>Gennemsnit (SD) indtag ('børne servings' per dag)</u> M Gulerødder; 0,4 (0,4) Andre Grøntsager; 1,7(0,9) Juice; 3,0(1,2) Frugt; 2,3(1,0) K Gulerødder: 0,3(0,4) Andre Grøntsager; 1,8(0,9) Juice; 3,0(1,2) Frugt; 2,3(1,1)	<u>Ændring i hældningen af BMI z-score per serving/dag</u> Gulerødder: $\beta=0,004$ SD (p=0,39) Andre grøntsager $\beta=-0,002$ SD (p=0,52) Juice $\beta=0,005$ SD (p<0,01) Frugt $\beta=0,001$ SD (p=0,76) Ikke justeret for energi	Baseline kost og efterfølgende vægtændringer Sammenhænge ne for juice var langt stærkest hos børn der var overvægtige ved baseline i forhold til normalvægtig

8.4 Diabetes

Diabetes er en sygdom, hvor blodets sukkerindhold er øget ud over det normale. Ved Type 1 diabetes skyldes det øgede blodsukker en ødelæggelse af de insulinproducerende celler i bugspytkirtlen, mens det ved Type 2 diabetes skyldes en kombination af utilstrækkelig insulinproduktion i bugspytkirtlen og nedsat insulinfølsomhed. Der skønnes i dag at være ca. 25.000 personer med Type 1 diabetes i Danmark. Der anslås at være mellem 100.000 og 150.000 danskere med konstateret Type 2 diabetes, og det estimeres, at ligeså mange har Type 2 diabetes uden at vide det (Sundhedsstyrelsen, 2007).

Ved opdateringen af vidensgrundlaget om frugt, grøntsager og helbred, 2002 blev det konkluderet, at et øget indtag af frugt og grøntsager er en naturlig del af de livsstilsændringer, som sammen med et reduceret indtag af fedt og øget fysisk aktivitet kan forebygge udviklingen af diabetes hos personer med høj risiko (Ovesen et al., 2002). Det blev ligeledes konkluderet, at behandling og forebyggelse af diabetes hviler på kostomlægning, hvor et øget indtag af frugt og grøntsager har sin naturlige plads. Siden 2002 er der publiceret flere undersøgelser, der specifikt har undersøgt sammenhængen mellem frugt- og grøntsagsindtaget og risikoen for at udvikle type 2 diabetes.

Den omvendte sammenhæng mellem et øget indtag af frugt og grøntsager og risikoen for diabetes kan skyldes flere mulige mekanismer. Dels kan den samlede glykæmiske belastning efter et måltid med frugt og grøntsager nedsættes som følge af det relativt høje indhold af opløselige kostfibre i frugt og grøntsager, dels indeholder frugt og grøntsager mange vitaminer (vit C, vit E og flavonoider) og mineraler (magnesium) eller andre potentielle stoffer som fytinsyrer og isoflavoner, som kan have en additiv eller synergistisk effekt på det samlede glykæmiske respons.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Enkelte prospektive kohorte-undersøgelser har undersøgt effekten af et samlet indtag af frugt og grøntsager (Liu et al., 2004a; Montonen et al., 2005a) (se flere detaljer om undersøgelserne i tabel 6.16), mens andre har undersøgt effekten af forskellige kostmønstre, hvor indtaget af frugt og grøntsager indgår som en væsentlig del (van Dam et al., 2002; Fung et al., 2004; Schulze et al., 2005; Montonen et al., 2005b).

I undersøgelsen Women's Health Study, der omfatter mere end 1600 nye tilfælde af type 2 diabetes, blev der ikke fundet nogen sammenhæng mellem øget indtag af frugt og grøntsager og udvikling af type 2 diabetes (RR: 1,04; 95% KI: 0,87-1,25; P: 0,88)(Liu et al., 2004a). I samme undersøgelse fandtes blandt normalvægtige kvinder ingen sammenhæng mellem et øget indtag af hverken frugt alene (RR: 0,97; 95% KI: 0,82-1,16; P: 0,79) eller grøntsager alene (RR: 1,03; 95% KI: 0,86-1,23; P: 0,83).

I undersøgelsen The Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey blev der ikke fundet en beskyttende effekt i relation til udvikling af type 2 diabetes af frugt alene eller grøntsager alene. Undersøgelsen viste dog, at øget samlet indtag af frugt og grøntsager var forbundet med lavere risiko for at udvikle type 2 diabetes (Montonen et al., 2005a). Samme undersøgelse fandt, at risikoen for at udvikle type 2 diabetes var lavere hos personer med det højeste indtag af grønne grøntsager (RR: 0,69; 95% KI: 0,50-0,93; P:0,02) og bær (RR: 0,63; 95% KI: 0,47-0,85; P:0,002) sammenlignet med personer med det laveste indtag. Modsat blev der fundet en øget risiko for udviklingen af type 2 diabetes hos personer med det højeste indtag af kartofler (>283 g/d)(RR: 1,42; 95% KI: 1,02-1,98; P:0,03) sammenlignet med de personer med det laveste indtag (<137 g/d) (Montonen et al., 2005a).

Sammenhængen mellem et højt indtag af kartofler og øget risiko for udviklingen af type 2 diabetes er også blevet vist i Nurses' Health Study, hvor sammenhængen mellem indtag af kartofler og risiko

for udvikling af type 2 diabetes dog kun var signifikant for fede kvinder (BMI>30), mens sammenhængen mellem indtag af friturestegte kartofler (pommestegte kartofler) og risiko for udvikling af type 2 diabetes gjaldt alle kvinder (Halton et al., 2006). Denne sammenhæng mellem højt indtag af kartofler og risiko for udvikling af type 2 diabetes blandt fede individer skyldes sandsynligvis kartoflernes høje indhold af lettilgængelig stivelse (højt glykæmisk index) og dermed kartoflernes bidrag til det postprandiale blodglukoseniveau.

En enkelt prospektiv undersøgelse har undersøgt sammenhængen mellem en øget indtag af nødder og risikoen for at udvikle diabetes og fandt en lavere risiko blandt personer, som spiste nødder mere end 5 gange om ugen i forhold til personer, som sjældent spiste nødder (RR: 0,73; 95% KI: 0,60-0,89; P: <0,001) (Jiang et al., 2002).

Der er publiceret en enkelt undersøgelse med det formål at undersøge sammenhængen mellem øget indtag af specifikke kostkomponenter fra grøntsager og risiko for type 2 diabetes. I Women's Health Study fandtes ingen sammenhæng mellem indtaget af lycopene fra tomater og risikoen for at udvikle type 2 diabetes (RR: 1,07; 95% KI: 0,91-1,26; P: 0,56) (Wang et al., 2006).

8.4.1 Konklusion om diabetes

Resultaterne fra de nyere publicerede prospektive epidemiologiske undersøgelser tyder ikke på, at frugt og grøntsager i sig selv nedsætter risikoen for udvikling af type 2 diabetes, men resultaterne må betragtes som foreløbige, indtil sammenhængen er tilstrækkeligt undersøgt.

Resultaterne giver dog ikke anledning til at ændre på den tidligere konklusion om, at en kostomlægning, der omfatter et øget indtag af frugt og grøntsager, er forbundet med nedsat risiko for udvikling af type 2 diabetes. Resultaterne fra de nyere undersøgelser giver ikke anledning til at udpege specifikke grupper af frugter eller grøntsager i forhold til risikoen for at udvikle type 2 diabetes.

Tabel 6.16: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for sukkersyge.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Liu et al., 2004	USA	Women's Health Study	38018 K	8,8	>45	FFQ (131 fødevarer, heraf 28 G og 16 F) Valideret	T2DM 1614	Høj vs. lav kvintil Serveringer per d. >10 vs. 2,5	Høj vs. lav kvintil F+G: 1,04 (0,87-1,25); P: 0,88 F: 0,97 (0,82-1,16); p: 0,79 G: 1,03 (0,86-1,23); p: 0,83 Energikorrigeret	Signifikant sammenhæng mellem grønne blad-G og mørkegule G RR: 0.81 (95% KI: 0,67-0,98)
Montonen et al., 2005	Finland	The Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey	4304 MK	23	40-69	Kosthistorisk interview (100 fødevarer) dækker året før	T2DM 383	Høj vs. lav kvartil G: >130 vs. <42g/d F: >138 vs. <20 g/d	Høj vs. - lav kvartil G: 0,77 (0,57-1,03); P: 0,22 F: 0,82 (0,61-1,11); P: 0,21 Grønne G: 0,69 (0,50-0,93); P: 0,02 Bær: 0,63 (0,47-0,85); P: 0,002 F+Bær: 0,69 (0,51-0,92); P: 0,03 Kartoflet: 1,42 (1,02-1,98); P: 0,03 Energikorrigeret	

8.5 Andre sygdomme

I den seneste gennemgang fra 2002 fandtes der for få undersøgelser til at kunne dokumentere en sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for demens og andre kognitive forstyrrelser, grå stær, maculadegeneration, retinitis pigmentosa, dissemineret sklerose og kronisk obstruktiv lungesygdom. I dette afsnit opdateres litteraturen for ovennævnte sygdomme. Efter 2002 er der desuden publiceret prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem frugt og grøntsager og en række andre sygdomme, herunder ægte gigt, galdesten og astma.

8.5.1 Ægte gigt (rheumatoid arthritis)

Ægte gigt er en almindeligt forekommende kronisk betændelsestilstand i leddene. Årsagen er ikke kendt, men frie iltradikaler (superoxid og hydrogenperoxid) er formentlig involveret i sygdomsudviklingen.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Der er gennemført 1 undersøgelse siden 2002, som har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle ægte gigt (Cerhan et al., 2003) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.17). Det amerikanske Iowa Women's Health-studie inkluderede 29.369 midaldrende kvinder og omfattede 152 nye tilfælde af ægte gigt over en periode på 14 år. Resultaterne viste ingen sammenhæng mellem sygdomsrisiko og indtaget af frugt eller grøntsager. Undersøgelsen fandt omvendt sammenhæng med indtaget af β -cryptoxanthin, men ikke med de øvrige karotenoider i kosten.

8.5.2 Grå stær (cataract)

Øjets linse udsættes med alderen for foto-oxidative skader, som menes at resultere i ophobning og udfældning af linsens proteiner og medføre uklarhed af linsen og tiltagende nedsættelse af synet. *Prospektive kohorte-undersøgelser:* En enkelt undersøgelse har undersøgt sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle grå stær (Christen et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.18). Undersøgelsen fandt, at højt indtag af frugt og grøntsager var ledsaget af nedsat risiko for grå stær hos kvinder (RR: 0,83; 95 % KI: 0,70-0,99; $P = 0,048$) og konkluderede, at et højt indtag af frugt og grøntsager kan have en moderat beskyttende effekt for risikoen for at udvikle grå stær.

8.5.3 Maculadegeneration

Maculadegeneration er en hyppig årsag til synsnedsættelse, især af læsesynet. Sygdommens hyppighed øges med stigende alder og menes at være delvis betinget af oxidative skader svarende til den gule plet (=macula).

Prospektive kohorte-undersøgelser: En pooled analyse af kvinder og mænd i henholdsvis Nurses' Health Study og Health Professionals Follow-up study fandt omvendt sammenhæng mellem en mere fremskreden form for alders-relateret maculadegeneration (AMD), såkaldt neovaskulær AMD, og indtag af frugt (RR: 0,64; 95 % KI: 0,44-0,93; $P = 0,004$), medens der ikke fandtes sammenhæng med indtaget af grøntsager (Cho et al., 2004) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.19). Indtaget af appelsiner og bananer var omvendt forbundet med risiko, medens der ikke fandtes sammenhæng med de øvrige frugter og grøntsager (æbler og pærer; appelsin eller grapefrugtjuice; ferskener, abrikoser og blommer; gulerødder; spinat og andre grønne grøntsager). Der fandtes ingen sammenhæng mellem tidlig AMD og frugt- eller grøntsagsindtaget.

8.5.4 Demens og andre kognitive forstyrrelser

Demens er betegnelsen for en række symptomer på svigtende hjernefunktion. En fremherskende hypotese går ud på, at aldersrelaterede degenerative sygdomme skyldes en ophobning af ødelagt mitokondrielt DNA, proteiner og lipider, som følge af en fremadskridende oxidativ skade på cellens

mitokondrielle strukturer. Det viser sig først og fremmest ved dårlig indlæring, hukommelsestab og nedsat evne til at fungere i hverdagen. Graden af symptomer varierer, fra normal kognitiv aldring til de egentlige neurodegenerative sygdomme, undertiden med svær demens som det ses ved Alzheimer's sygdom eller multiinfarktdemens.

Prospektive kohorte-undersøgelser: En amerikansk undersøgelse af kvinder >70 år fra Nurses' Health Study (n =15.080) fandt ingen sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og det kognitive niveau bedømt ved en række tests nogle år senere (Kang et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.20). De samme kognitive tests blev udført igen 2 år senere i populationen, og der kunne demonstreres lavere grad af funktionsnedsættelse blandt kvinder med højt indtag af grøntsager sammenlignet med kvinder med lavt indtag af grøntsager, en sammenhæng, der især kunne tilskrives grønne bladgrøntsager og korsblomstrede grøntsager. Der fandtes ingen sammenhæng med indtaget af frugt. I det amerikanske Kame-studie (Dai et al., 2006), der inkluderede 1.589 personer af japansk herkomst >65 år, kunne der efter en observationstid på 6,3 år demonstreres en omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt- og grøntsagsjuice og risikoen for sandsynlig Alzheimers sygdom (n =87). Sammenhængen var markant, idet der fandtes 76 % (HR: 0,24; 95 % KI: 0,09-0,61) lavere risiko hos personer, der drak juice mindst 3 gange om ugen sammenlignet med personer, der drak juice mindre end 1 gang om ugen. I en amerikansk undersøgelse af ældre >65 år fra Chicago Health and Aging Project (n=3.718) blev kognitiv funktion målt ved fire forskellige test over en periode på 6 år (Morris et al., 2006). Undersøgelsen viste, at et højt indtag af grøntsager var positivt forbundet med kognitiv funktion, idet udviklingen af den aldersbetingede reduktion i kognitiv funktion var 40% lavere hos personer med det højeste indtag af grøntsager i forhold til personer med det laveste indtag. Der var ingen sammenhæng mellem kognitiv funktion og indtaget af frugt.

8.5.5 Galdesten

Nogle tværsnitsundersøgelser har fundet omvendt sammenhæng mellem frugt- og grøntsagsindtaget og galdestenssygdom. Mekanismen for en sådan sammenhæng er stort set ukendt, men kan skyldes det høje indhold af kostfibre, antioxidative vitaminer og/eller mineraler i frugt og grøntsager.

Prospektive kohorte-undersøgelser: I Nurses' Health Study kunne der efter en observationsperiode på 16 år konstateres omvendt sammenhæng mellem indtaget af frugt og grøntsager og risikoen for at få foretaget en cholecystectomi som følge af galdesten (frugt og grønt: RR: 0,79; 95 % KI: 0,73-0,87; P <0,0001); frugt: RR: 0,86; 95 % KI: 0,77-0,95; P =0,0003; grøntsager: RR: 0,85; 95 % KI: 0,76-0,96; P =0,001) (Tsai et al., 2006) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.21). Ved sammenligning af yderste kvintiler kunne påvises omvendt sammenhæng med indtaget af grønne bladgrøntsager, citrusfrugter og vitamin C-rige frugter og grøntsager.

8.5.6 Astma

Kostens sammensætning, herunder et lavt indtag af frugt og grøntsager, er mistænkt for at bidrage til den stigende hyppighed af astma blandt børn og voksne i den vestlige verden. Antioxidantindholdet i frugt og grøntsager menes at kunne nedsætte inflammation i luftvejene overfor endogene (inflammatoriske celler) og eksogene (tobaksrøg) stimuli.

Prospektive kohorte-undersøgelser: Undersøgelsen, the International Study of Astma and Allergies in Childhood, undersøgte sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager i barndommen og risikoen for at udvikle astma senere i skolealderen. Undersøgelsen inkluderede 166 børn med astma, 155 børn med astmatisk vejtrækning og 181 børn uden astma over en periode på 12 måneder (Nja et al., 2005) (se flere detaljer om undersøgelsen i tabel 6.22). Undersøgelsen viste,

at dagligt indtag af frugt og grøntsager i det første leveår var negativt associeret med astma (OR: 0,57; 95% KI: 0,37-0,88).

8.5.7 Konklusion for andre sygdomme

De nyere undersøgelser, der gennemgås i dette afsnit, indikerer, at frugt og grøntsager kan have betydning for udviklingen af en række andre sygdomme, men for alle sygdomme gennemgået i dette kapitel er der fortsat tale om utilstrækkelige undersøgelser til at dokumentere en gavnlig effekt af frugt og grøntsager.

Tabel 6.17: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for ægte gigt.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtage	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Cerhan et al. 2003	USA	Kvinder med kørekort i staten Iowa (Iowa Women's Health Study)	29368 K	14	55-69	FFQ (127 fødevarer, herunder 8 om fuldkorn) Valideret	152	Høj vs. lav tertil: Serveringer per måned F: >83 vs. <52 G: >97 vs. <60	Høj vs. lav tertil: Serveringer per måned F: 0,72 (0,46-1,12); P: 0,13 G: 0,74 (0,48-1,14); P: 0,16	Ingen sammenhæng mellem indtaget af vitaminer og mineraler og risikoen. Dog signifikant omvendt sammenhæng mellem β -cryptoxanthin i kosten og tilskud af zink.

Tabel 6.18: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for cataract.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Christen et al. 2005	USA	Sundhedsarbejdere (Women's Health Study)	35724	10	>45	FFQ (herunder 29 G og 15 F)	2067	Høj vs. lav kvintil: Serveringer per dag F+G: 10 vs. 2,6	Høj vs. lav kvintil: Serveringer per dag F+G: 0,83; (0,70-0,99); P: 0,048	

Tabel 6.19: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for alders-relateret maculadegeneration.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Cho et al. 2004	USA	Sygeplejersker og sundhedsarbejdere (Nurses' Health Study; Health Professionals' Follow-up Study)	77.562 K 40.866; M	18; K 12; M	30-55; K 40-75; M	FFQ I NHS blev indtaget bestemt i 1980, 84, 86, 90, 94. FFQ omfattede 61 fødevarer, herunder 6 (15) F, 11 (28) G og 3 kartofler I HPFS blev indtaget bestemt i 1986, 90, 94). FFQ spurgte til 15 F, 30 G og 3 kartofler	464 tidlig AMD 316 mere fremskreden AMD	<u>Høj vs. lav kvintil:</u> portioner per dag F: ≥ 3 vs. 1,5 G: ≥ 4 vs. < 2	<u>Høj vs. lav kvintil:</u> portioner per dag Tidlig AMD F: 0,86 (0,64-1,15); P =0,36 G: 1,11 (0,69-1,77); P =0,51 Fremskreden AMD F: 0,64 (0,44-0,93); P =0,004 G: 1,06 (0,73-1,56); P =0,97	For fremskreden AMD fandtes omvendt sammenhæng mellem indtaget af appelsiner og bananer og risiko. Ingen sammenhæng med indtaget af æbler og pærer, appelsin- eller grapefrugtjuice, fersken, abrikoser eller blommer, gulerødder eller spinat og øvrige grønne grøntsager.

Tabel 6.20: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for demens og kognitive forstyrrelser.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Kang et al., 2005	USA	Sygeplejersker (Nurses' Health Study)	15080 K	2	>70	FFQ I NHS blev indtaget bestemt i 1980, 84, 86, 90, 94. FFQ omfattede 61 fødevarer, herunder 6 (15) F, 11 (28) G og 3 kartofler		Gennemsnitlig (10-90 percentil) F+G: 5,6 (3,3-8,7) F: 2,4 (1,2-4,0) G: 3,1 (1,7-5,1)	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Gennemsnitlig forskel i nedsat kognitiv status. F+G: 0,02 (-0,02-0,07); P:0,4 F: -0,02 (-0,06-0,02); P:0,6 G: 0,06 (0,02-0,11); P: 0,002 Grønne bladgrøntsager: 0,06 (0,02-0,1); P:<0,001 Korsblomstrede grøntsager: 0,05 (0,01-0,09); P:0,02	
Morris et al., 2006	USA	Chicago Health and Aging Project	3718	6	>65	FFQ (139 fødevarer, herunder 28 G og 21 F, eksklusiv kartofler)	Kognitiv score	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Range, portioner per dag F: 3,2-8,5 vs. 0-1,0 G: 3,4-8,2 vs. 0-1,1	<u>Høj vs. lav kvintil</u> Gennemsnitlig forskel i nedsat kognitiv status. F: -0,033; P:0,55 G: -0,032; P: 0,04	

Tabel 6.21: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for cholecystectomy.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Tsai et al. 2006	USA	Sygeplejersker (Nurses' Health Study)	77.090 K	16	37-64	FFQ omfattende 116 fødevarer, heraf 15 F og 30 G	6608	Høj vs. lav kvintil: portioner per dag F+G: >6,9 vs. <3,5 F: >3,4 vs. <1 G: >4,9 vs. <2	Høj vs. lav kvintil: F+G: 0,79 (0,73-0,87); P <0,0001 F: 0,86 (0,77-0,95); P =0,0003 G: 0,85 (0,76-0,96); P =0,001	Omvendt sammenhæng med indtaget af grønne bladgrøntsager, citrusfrugter, vitamin C-rige frugter. Ingen sammenhæng med korsblomstrede grøntsager, kartofler eller bælgplanter

Tabel 6.22: Prospektive kohorteundersøgelser (2002-2006) af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og risiko for astma.

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid	Alder (år)	Metode	Cases	Indtag	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
NjÅ et al., 2005	Norge	(international Study of Asthma and Allergies in Childhood)	502	1-2	6-16	ISAAC Q	Asthma 166 Astmatiske vejtrækning 155	Dagligt vs. ikke dagligt indtag	<u>Dagligt vs. ikke dagligt indtag af F+G:</u> Asthma 0.57 (0.37-0.88)	
Romieu et al., 2006	Frankrig	Primært lærere (E3N study) Tværsnitsundersøgelse	68535 K	-		FFQ inkluderede 238 fødevarer	Asthma 2145	Gennemsnit F: 265 g/d G: 223 g/d	<u>Association ml. Høj vs. Lav kvartil</u> F: 0,98 (0,87-1,11); P: 0,7 Blad G: 0,82 (0,73-0,93); P: 0,0009 Frugt G: 0,87 (0,77-0,99); P: 0,01	Positiv association ml. tomater, rodfrugter, gulerødder og kål.

9 Mulige negative effekter ved indtaget af frugt og grøntsager

9.1 Allergi over for frugt og grøntsager

Allergi over for frugt og grøntsager er medtaget i denne rapport for at belyse problemet og dets eventuelle omfang og mulige konsekvenser for indtag af frugt og grøntsager. Allergi over for frugt og grøntsager skyldes, i vores del af verden, alt overvejende sensibilisering over for inhalationsallergener, det vil sige proteiner i pollen eller latex. Grunden til, at man som pollenallergiker kan få symptomer fra noget, man spiser, er en krydsreaktion, hvor kroppen ikke kan skelne mellem de allergifremkaldende stoffer fra pollen og stoffer i fødevarer.

9.1.1 Prævalens

I det følgende koncentrerer beskrivelsen af prævalensen sig om den nyeste og mest omfattende danske undersøgelse. Begrundelsen herfor er, at resultaterne af prævalensundersøgelser varierer betydeligt af mange grunde, og det vil ikke øge overskueligheden at inddrage en række udenlandske undersøgelser (Madsen, 2005; Rona *et al.*, 2007). Det skal dog bemærkes, at den hyppighed af allergi overfor frugt og grøntsager, som nedenstående undersøgelse finder, er den største rapporterede hyppighed baseret på provokationsundersøgelser.

Undersøgelsen (Osterballe *et al.*, 2005a; Osterballe *et al.*, 2005b) har studeret hyppigheden af fødevarerallergi i en kohorte af 3-årige fra Odense, deres forældre og deres søskende. Følgende beskrivelse omfatter de 3-årige og forældrene, da søskende ikke udgør et repræsentativt udsnit.

Diagnosen fødevarerallergi blev stillet ved hjælp af et spørgeskema, hudprik test, histamin frigørelse, bestemmelse af specifik IgE og enkelt eller dobbelt blind placebo kontrolleret provokation (OCFC eller DBPCFC). Populationen blev delt i personer med formodet primær sensibilisering (uden pollenallergi) og personer med (formodet) sekundær sensibilisering til en pollenallergi. Resultaterne for de primært sensibiliserede er kun opgjort for frugt og grøntsager som en samlet gruppe.

Undersøgelsen viser, på linie med andre undersøgelser, at allergi over for frugt og grøntsager ikke forekommer i nævneværdig grad blandt små børn, da ingen af de 3-årige ($n=486$) havde allergi overfor frugt og grøntsager, der kunne eftervises i en provokation. Blandt de voksne ($n=936$ gennemsnitsalder 33.7 år (21.8-58.8)) havde 2,7% allergi over for frugt og grøntsager konfirmeret ved provokation og uden samtidig pollenallergi. 223 var sensibiliseret over for pollen, og 32% af disse havde pollen krydsreaktioner. Dette medfører, at 71 (32% af 223) havde pollen krydsreaktion, hvilket giver 7,6% ($71/936$) med allergi over for frugt og grøntsager og samtidig pollenallergi. Da der sandsynligvis er ringe overlap mellem de primært og sekundært sensibiliserede, kan de to tal adderes. Punktprevalensen af allergi over for frugt og grøntsager i en repræsentativ gruppe af yngre voksne er således 10,3%.

En anden undersøgelse (Zuberbier *et al.*, 2004) har beskrevet hyppigheden af IgE medieret fødevarerallergi baseret på provokation i forskellige aldersgrupper. Undersøgelsen viste, at den højeste hyppighed (4,3%) var at finde i aldersgruppen 20-39 år. De 4,3% var stort set udelukkende forårsaget af pollenrelateret frugt og grøntsager. Det er derfor sandsynligt, at gruppen af unge voksne har den højeste hyppighed af allergi over for frugt og grøntsager, og at der er en lavere prævalens både blandt yngre og ældre årgange. Dette er i overensstemmelse med, at sensibilisering over for aeroallergener herunder pollen er højest i generationer født efter 1960

(Isolauro *et al.*, 2004), samt at klinisk pollenallergi debuterer i teenageårene og nogle år efter efterfølges af pollenkrydsreaktioner (Fernandez-Rivas *et al.*, 2006). De yngre voksne vil beholde deres pollenallergi. Da der p.t. ikke er udsigt til et fald i prævalensen af pollenallergi, er det sandsynligt, at den samlede prævalens af pollenrelateret allergi overfor frugt og grøntsager i befolkningen vil være stigende.

9.1.2 Pollen krydsreaktioner

Langt de fleste mennesker med pollen krydsreaktioner har udelukkende det såkaldte oral allergi syndrom (OAS). Ved OAS har patienten kløe i mund og hals evt. ud i ørene, blister i mundslimhinden, irritation og hævelse af læber, stemmebånd og den øverste del af pharynx. For næsten alle patienter begynder symptomerne som OAS. For en mindre gruppe udvikler symptomerne sig yderligere til også at omfatte andre organsystemer. Ved symptomer fra huden ses nældefeber med eller uden hævelse, fra mave-tarm kanalen: brændende fornemmelse eller smerte i maven, opkastning og/eller diarre. Der kan også ses symptomer fra luftvejene: kløe i næsen, nysen, næseflod og astma. OAS er ikke en livstruende sygdom, men den er ubehagelig nok til at forhindre personen i at spise det, der udløser symptomerne.

En dansk undersøgelse (Osterballe *et al.*, 2005a) viste, at 27% af patienterne med birkepollenallergi har krydsreaktioner til frugt og grøntsager. 52% med både birke-, græs- og bynkepollenallergi reagerer på en eller flere frugter og grøntsager. Kun 4% af græspollenallergikerne har krydsreaktioner. Undersøgelsen viste også, at er man sensibiliseret over for pollen og har symptomer i pollensæsonen, er der 30% sandsynlighed for at reagere på pollenkrydsreagerende fødevarer. Er man sensibiliseret uden at have symptomer, er den tilsvarende sandsynligheden 7%. Undersøgelsen viste desuden, at patienterne reagerer positivt på i gennemsnit to fødevarer efter provokation. Fødevarerne, der hyppigst giver reaktion er hasselnød, æble, kiwi og selleri. Det skal bemærkes, at der ikke er provokeret med pære, kirsebær, blomme, fersken og nektarin (*Rosaceae* familien), der sandsynligvis ville have givet reaktion hos mange af de æble/hasselnød positive.

En lang række frugter og grøntsager, herunder også krydderier, kan give allergiske reaktioner ved pollenallergi. Nedenstående tabeller giver en oversigt over hvilke frugter og grøntsager, som kan give krydsreaktioner ved pollenallergi.

Birkepollen

Tabel 7.1: Fødevarer, som kan give allergiske reaktioner ved birkepollenallergi og ved allergi over for el, elm og hassel.

Frugter	Grøntsager	Nødder
Abrikos	Gulerod	Hasselnød
Blomme	Kartoffel	Jordnød/Peanut
Fersken	Tomat	Mandel
Kirsebær	Peberfrugter	Paranød
Kiwi	Selleri (knold- og blad-)	Valnød
Nektarin		
Pære		
Æble		

Græspollen

Tabel 7.2: Fødevarer, som kan give allergiske reaktioner ved græspollenallergi.

Frugter	Grøntsager	Nødder
Appelsin	Tomat	Jordnød/Peanut
Melon	Ærter	

Bynkepollen

Tabel 7.3: Fødevarer, som kan give allergiske reaktioner ved bynkepollenallergi.

Frugter og nødder	Grøntsager	Krydderurter
Melon	Grøn peber	Kamille
Solsikkekerner	Gulerod	Persille
	Pastinak	
	Persillerod	
	Selleri (knold- og blad-)	

Krydderier og krydderurter

Krydderier og krydderurter kan give allergiske reaktioner ved pollenallergi. Krydderier og krydderurter kan give symptomer, hvis man er allergisk over for selleri og samtidig er allergisk over for bynkepollen eller birkepollen. Reaktioner over for krydderier og krydderurter forekommer sjældent.

Tabel 7.4: Krydderier og krydderurter, som kan give allergiske reaktioner ved pollenallergi.

Anis	Karry	Merian
Basilikum	Koriander	Oregano
Dild	Kommen	Paprika
Estragon	Løvstikke	Sort peber
Fennikel	Malurt	Timian

Eksotiske frugter og grøntsager

Nogle mennesker med pollenallergi får uventet symptomer, når de spiser rå eksotiske frugter og grøntsager. Det er altså ikke nødvendigvis en mulighed at erstatte de hjemlige frugter og grøntsager med mere eksotiske.

Allergenicitet efter varmebehandling

De pollenkrydsreagerende allergener er som hovedregel varmelabile, og derfor kan kogte æbler og gulerødder sagtens spises. En vigtig undtagelse er selleri og nødder, der kan give alvorlige symptomer også i varmebehandlet tilstand.

9.1.3 Symptomer ved latex krydsreaktioner

Symptomerne ved latexkrydsreaktioner er de samme som ved pollenkrydsreaktioner, men der er flere patienter med alvorlige systemiske symptomer i denne gruppe. Op til 50% af latex allergiske patienter reagerer på de latexrelaterede frugter og grøntsager som avocado, banan, kastanje, papaya, passions frugt, figen, melon, mango, kiwi, ananas, fersken, tomat (Brehler *et al.*, 1997). De latexkrydsreagerende allergener er sandsynligvis overvejende varmelabile (Informall Database, 2007).

9.1.4 Afhjælpning af symptomer ved allergi

Immunterapi

Subkutan immunisering med stigende doser pollenallergen kan afhjælpe symptomerne ved en pollenallergi. Der ses dog ikke samtidig effekt på krydsreaktioner til fx æbler (Hansen *et al.*, 2004). Der udvikles for tiden nye immuniseringsprotokoller for pollenallergi baseret på sublingual dosering. Denne metode kan være en fremtidig mulighed for behandling af allergi over for frugt og grøntsager.

Diæt

Den eneste mulighed for forebyggelse af fødevarerallergi er at undgå de udløsende madvarer. For de fødevarer, hvor allergenet er varmelabilt, er det ikke vanskeligt, men det kan medføre begrænsede muligheder for at spise tilstrækkelige mængder frugt og grøntsager, hvis al mad skal være varmebehandlet.

Har man birkepollenallergi og krydsreaktion til æbler, skyldes den allergiske reaktion æbleallergenet Mal d 1. I efteråret 2006 markedsføres i Holland Sanatana æblet, der har et lavt indhold af Mal d 1 (<http://www.stichtingvoedselallergie.nl/santana/index.htm>) (Bolhaar *et al.*, 2005a; Bolhaar *et al.*, 2005b).

9.1.5 Konklusion om allergi

En væsentlig (5-10%) og sandsynligvis stigende andel af den voksne befolkning har, overvejende mildere, allergiske reaktioner, når de spiser en række frugter, grøntsager og nødder. Dette gælder især rå frugter, nødder og grøntsager. Symptomerne er tilstrækkeligt ubehagelige til at afholde de pågældende fra at spise disse madvarer i rå tilstand. Det kan betyde, at denne gruppe kunne have glæde af, at man tænker på deres behov, når man formidler gode måder til at øge sit indtag af frugt og grøntsager.

9.2 Uønskede stoffer i frugt og grøntsager

I den første udredning af sammenhængen mellem indtaget af frugt og grøntsager og sundhed/sygdomme (Trolle *et al.*, 1998) indgik en vurdering af, hvad et øget indtag af frugt og grøntsager ville betyde for indtaget af de uønskede stoffer, som kan findes i frugter og grøntsager.

Det blev dengang konkluderet, at frugter og grøntsager, inklusiv kartofler, må anses for meget sikre levnedsmidler med et lavt indhold af sundhedsskadelige stoffer. De mest kendte som nitrat og tungmetaller er reguleret og overvåges gennem Fødevaredirektoratets overvågningsundersøgelser. Indholdet i disse frugter og grøntsager var på daværende tidspunkt stabilt eller faldende. Det blev dog påpeget, at det ud fra et samlet sundhedsmæssigt synspunkt var ønskeligt gennem bedre dyrkningsmetoder at sænke nitratinholdet, især i bladgrønt og i rødbeder. Der blev desuden peget på, at indholdet af solanin i kartofler er reguleret, og at nye sorter skal have et lavt indhold, men også for dette stofs vedkommende ville et lavere maksimumindhold være ønskeligt. På tilsvarende vis kunne der dengang findes rester af kemiske pesticider i ca. en fjerdedel af frugt og grøntsager, der blev solgt i Danmark. Indholdet var næsten altid under grænseværdierne, der fastsættes internationalt på et niveau, således at der ikke benyttes mere end højst nødvendigt, og det ikke fører til restindhold i de høstede afgrøder, der kan give anledning til sundhedsmæssige betænkeligheder.

På mange måder er indtaget af uønskede stoffer fra frugt og grøntsager ikke ændret markant siden den første udredning i 1998. Indholdet af de naturligt forekommende forbindelser er normalt stabilt i afgrøderne, og niveauerne af miljøforureninger ændres typisk over længere tid.

9.2.1 Naturligt forekommende indholdsstoffer

Frugt og grøntsager indeholder stoffer, som kan være giftige for mennesker (Ames *et al.*, 1990). Det afhænger af, hvor meget der er af stofferne, og på hvilken form de findes. En del af disse stoffer har samtidig sundhedsfremmende egenskaber og omtales derfor i den forbindelse.

Indhold af de naturlige toksiske indholdsstoffer er så lave, at de som oftest ikke udgør et problem. I rapporten fra 1998 omtales oxalat, solanin, hydraziner, lektiner, furocoumariner og psoralener, samt pyrrolizidinalkaloider, som alle er naturligt forekommende toksiner, men kun i særlige sammenhænge kan udgøre et problem.

Nitrat derimod, er et naturligt indholdsstof i især bladgrøntsager, kartofler og rødbeder, men indholdet kan påvirkes af dyrkningsmetoder, og der blev i 1998 peget på, at det var ønskeligt, at indholdet blev sænket især i bladgrøntsager og rødbeder.

Nitrat kan omdannes i kroppen delvist til nitrit, der sammen med andre stoffer i mavesækkens sure miljø kan give anledning til dannelse af nitrosaminer, hvoraf nogle er kræftfremkaldende.

Indholdet af nitrat i bladgrønt kan mindskes ved rigelig lystilgang og øges ved nitratgødskning, og det er således muligt at påvirke niveauet. I EU fastsættes grænseværdier for indholdet som varierer med årstiden (EU kommissionens forordning 466/2001, som ændret ved forordning 563/2002, forordning 655/2004 og forordning 1822/2005). For almindelig grøn salat og iceberg er grænseværdien stadig 2500–4500 mg pr. kg, og for frisk og forarbejdet spinat er den sat ned til 2000–3000 mg pr. kg. Det samlede indtag af nitrat fra vegetabiliske afgrøder er stort set uændret. Salat og kartofler er stadig de største bidragsydere, men i modsætning til tidligere er nitratindtaget nu højere for salat end for kartofler. Dette skyldes primært, at indtaget af kartofler er faldet samtidig med, at indtaget af salat er steget. WHO har fastsat et acceptabelt dagligt indtag (ADI)² på 3,65 mg nitrat pr kg legemsvægt. Det svarer til 219 mg for et menneske på 60 kg. Danskerne indtager gennemsnitligt 45 mg nitrat dagligt fra frugt og grøntsager, men en mindre del af befolkningen, som spiser mest frugt og grøntsager, ligger over den af WHO fastsatte ADI for nitrat.

Indtaget af nitrat bør dog ikke mindskes ved at spise færre grøntsager, men derimod ved at spise mange forskellige grøntsager. Derved får både børn og voksne grøntsager, der både indeholder større og mindre mængder af nitrat. Grøntsager med et højt indhold af nitrat (spinat, rødbede, fennikel og selleri) bør kun anvendes til børn over ½ år og i alderen ½–1 år kun i små mængder (Læs mere i Mad til Spædbørn & Småbørn. Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen 2007).

Oxalat-indholdet er især højt i spinat og rabarber. Oxalsyre kan udfælde vigtige mineraler, herunder calcium, og på den måde mindske optagelsen i kroppen. Det vurderes stadig, at det næppe er muligt at komme op på toksiske doser, men retter med spinat eller rabarber bør kun anvendes til børn over ½ år, og kun sjældent med mindre der tilsættes calciumchlorid.

Solanin findes især i kartofler og behandles derfor ikke yderligere her, fordi kartofler ikke er en del af anbefalingen for frugt og grøntsager.

² Det acceptable daglige indtag af et kemisk stof gennem et helt liv, der – på basis af alle oplysninger, som man har på det pågældende tidspunkt – må anses for ikke at ville medføre skadevirkninger.

Phenylhydraziner findes i dyrkede champignon (*Agaricus bisporus*) og i mindst lige så store mængder i vilde arter af champignon. Indholdet af phenylhydraziner er højere i rå champignon end i konserverede. Både champignon og phenylhydraziner har vist svag kræftfremkaldende effekt hos forsøgsdyr og må derfor antages også at udgøre en kræft risiko hos mennesker (Andersson & Gry, 2004). Ud fra en samlet bedømmelse af alle oplysninger vurderes det, at man bør undgå at spise champignon i meget store mængder. Hvis man vil nedsætte indholdet af phenylhydraziner, kan man koge champignonerne og smide kogevandet væk.

Lektiner er proteiner, ofte glykoproteiner, der findes i friske havebønner og nogle typer af tørrede bønner og kan give alvorlige symptomer fra mave og tarm. Lektiner nedbrydes effektivt ved kogning. Friske grønne og gule bønner skal altid koges, inden de bruges i salater o.l. Tørrede bønner skal lægges i blød og koges inden brug. Bønner med et højt indhold af lektiner fx havebønne, pralbønne, kidneybønne, limabønne og hestebønne bør ikke bruges til spiring. Hvis bønner behandles korrekt, udgør lektiner ikke noget sundhedsmæssigt problem.

Pyrrolizidinalkaloider, der giver leverskader i mennesker og er kræftfremkaldende i dyreforsøg, findes i visse urter, bl.a. kulsukkerrod. Det er derfor ikke lovligt at markedsføre fx urteteer med disse urter i Danmark. Pyrrolizidinalkaloider findes også i almindelig hjulkroner (Lüthy *et al.*, 1984). Man bør derfor ikke bruge denne plante som krydderurt. I øvrigt anses forekomsten af disse stoffer ikke for at være et væsentligt sundhedsmæssigt problem, som følge af den ringe udbredelse i danske spiseplanter.

9.2.2 Andre uønskede stoffer

I rapporten fra 1998 vurderes det, at et øget indtag af frugt og grøntsager ikke giver anledning til betænkeligheder set i forhold til indtaget af pesticider samt forbrændingsprodukter og nedfald.

Pesticider benyttes ved produktionen af en stor del af de afgrøder, som spises i Danmark, for at beskytte afgrøderne mod angreb af insekter, skimmelsvampe eller ukrudt. Restindholdet af disse stoffer i frugt og grøntsager på det danske marked overvåges løbende af Fødevarestyrelsen i samarbejde med Fødevareinstituttet – på DTU. I perioden fra 1998 til 2003 blev i alt 14.563 prøver analyseret med de mest følsomme analysemetoder. I 34% af disse prøver kunne der påvises pesticidrester og i 3% af disse var der tale om overskridelse af den gældende grænseværdi (Fromberg *et al.*, 2005). Generelt set ligger restindholdene således under de gældende grænseværdier. Det skal understreges, at grænseværdierne ikke fastsættes ud fra en toksikologisk vurdering, men på grundlag af stoffernes anvendelse. Restindholdene må ikke give anledning til sundhedsmæssig betænkelighed, men desuden må der ikke anvendes mere pesticid til behandling af afgrøderne, end det er nødvendigt for at opnå den ønskede virkning. Det betyder, at overskridelser af grænseværdierne i mange tilfælde ikke vurderes at have sundhedsmæssig betydning for forbrugeren, skønt overskridelsen er i strid med lovgivningen og derfor uacceptabel. For enkelte pesticider kan der være tale om en akut effekt ved stor overskridelse, men det har ikke været konstateret i Danmark.

Indtaget af pesticidrester med frugt og grøntsager vurderes stadig som generelt lavt i forhold til internationalt fastsatte ADI-værdier – oftest omkring eller under 1% heraf, så det giver ikke betænkeligheder at anbefale befolkningen at spise meget større mængder frugt og grøntsager end i dag.

I Danmark har man inddraget betydningen af den såkaldte kombinationseffekt. Man arbejder også internationalt, bl.a. i EU's fødevareagentur, EFSA på at forbedre og harmonisere risikovurderingen

af udsættelse for rester af flere kemiske stoffer, men der er endnu ikke en internationalt accepteret måde at gennemføre risikovurdering af kombinationseffekter.

9.2.3 Miljøforureninger

Der er i de senere år stigende opmærksomhed overfor kemiske stoffers påvirkning af reproduktionsevnen, specielt visse *menneskeskabte hormonforstyrrende stoffer*. Risikovurderingen af rester af kemiske stoffer omfatter således også mulige skader på reproduktionsevnen, herunder om denne effekt er en følge af hormonpåvirkning. Internationalt arbejdes der med at forbedre risikovurderingen yderligere med henblik på at påvise sådanne hormonforstyrrende stoffer. Det er endnu for tidligt at konkludere, hvilken betydning disse forureninger i frugt og grøntsager har for vores sundhed.

Hvad angår *forbrændingsprodukter og nedfald* af tjærestoffer (bl.a. polycykliske aromatiske hydrocarboner) og tungmetallerne bly og cadmium gælder stadig, at grundig vask af grøntsager bevirker, at tjærestofferne kan undgås og bly-indholdet bliver så lavt, at det ikke anses for et sundhedsmæssigt problem. Blandt de uønskede tungmetaller i kosten er cadmium det, der findes mest af i den danske kost i forhold til det af WHO fastsatte tolerable indtag (TDI³). Frugt indeholder kun lidt cadmium, mens grøntsager bidrager væsentligt til indtaget (Fromberg *et al.*, 2005). Med de vedtagne grænseværdier er cadmiumindtag under kontrol og udgør således ikke et sundhedsproblem.

9.2.4 Toksiner fra mikroorganismer og svampe

Aflatoksiner produceres af svampe af slægten *Aspergillus* under varme og fugtige forhold. Skønt svampen findes udbredt på bær o.l. herhjemme, producerer den ikke aflatoksin under danske forhold. Aflatoksin er derfor især et problem på importerede nødder og tørret frugt, især figner. Der føres generelt en ret omfattende kontrol for indhold af aflatoksiner i figner og andre risikoprodukter i forbindelse med handel af disse produkter. Aflatoksin er et af de mest potente kræftfremkaldende stoffer, der er kendt. Indholdet i figner er normalt langt under 5 µg pr. kg og beregninger viser, at det kun i ringe grad kan bidrage til de sjældne tilfælde af leverkræft, der ses herhjemme. Grænseværdien for indhold i rosiner har siden 1998 givet anledning til, at vi i Danmark anbefaler, at børn under 3 år ikke spiser mere end 50 g rosiner om ugen. Anvendelsen af tørret frugt kan derudover stadig anses for sundhedsmæssigt ubetænkelig, trods sporadisk indhold af aflatoksiner.

Lignende vurdering gælder for *patulin*, som produceres af mikroskopiske svampe fra både *Aspergillus* og *Penicillium* slægterne, og primært kan forekomme i æblejuice. Koncentrationerne i æblejuice er normalt under påvisningsgrænsen, men langt højere værdier kan forekomme sporadisk. Patulin har en høj affinitet til thiolgrupper i proteiner og kan derfor hæmme en række enzymer i kroppen, men det skønnede maksimale daglige indtag er betydeligt under det tolerable daglige indtag for både børn og voksne.

9.2.5 Toksiske stoffer dannet under tilberedning

Heterocycliske aminer. Ved hård stegning og grilning af grøntsager og kartofler dannes små mængder af de kræftfremkaldende heterocycliske aminer. Problemet anses stadig for meget begrænset i forbindelse med netop grøntsager, da de kun danner meget små mængder sammenlignet med kød. Polycykliske aromatiske hydrocarboner (se også under de menneskeskabte forureninger) kan dannes i meget betydelige mængder under trækulsgrilning af

³ TDI fastsættes efter samme principper som ADI. Betegnelsen "tolerabel" signalerer, at der er tale om et uønsket stof, som imidlertid ikke kan undgås.

olien marinerede grøntsager. De stammer fra den olie, der drypper ned på grillkullene og afsættes på grøntsagerne fra osen. Denne tilberedningsmetode kan derfor stadig ikke anbefales.

9.2.6 Konklusion om uønskede stoffer

Frugter og grøntsager må fortsat anses for meget sikre levnedsmidler med et lavt indhold af sundhedsskadelige stoffer. Indholdet af nitrat og tungmetaller, der reguleres og overvåges løbende af Fødevarestyrelsen, synes fortsat stabilt eller faldende. Det er dog ud fra et samlet sundhedsmæssigt synspunkt ønskeligt gennem bedre dyrkningsmetoder at sænke nitratinholdet, især i bladgrønt og i rødbeder. Andelen af frugt og grøntsager, hvor der påvises restindhold af pesticider er vokset fra ca. 25% i 1998 til ca. 34% i 2003. Indholdet er fortsat næsten altid under grænseværdierne, der er internationalt fastsat på et niveau, således at der ikke benyttes mere end højst nødvendigt, og der ikke accepteres anvendte mængder, der kan give sundhedsmæssige problemer.

10 Hyppigt stillede spørgsmål

Hvor meget er 1 ud af de 6 om dagen/ hvad står 6 om dagen egentlig for?

6 om dagen svarer ca. til 6 gange 100 gram om dagen. I 1998 da mængdeanbefalingen for frugt og grøntsager første gang blev udarbejdet i Danmark, var der nedsat en kommunikationsfaglig arbejdsgruppe til at vurdere, hvordan mængdeanbefalingen skulle meldes ud til den danske befolkning. Det resulterede i, at de 600 gram frugt og grøntsager (eller gerne mere), som blev anbefalet af den ernærings- og sundhedsfaglige arbejdsgruppe, blev omskrevet til det nu velkendte slogan 6 om dagen – spis mere frugt og grønt. 6 om dagen svarer altså til 6 gange 100 gram om dagen. 6 om dagen behøver altså ikke at betyde, at man bør spise 6 portioner frugt og grønt, eller at man bør spise frugt og grøntsager 6 gange om dagen. Og det betyder heller ikke helt entydigt, at man bør spise 6 stykker frugt og grøntsager om dagen. Nogle frugter og grøntsager, som spises hele svarer til ca. 100 gram, fx mange æble og pærer, mens andre som fx jordbær og vindruer jo bestemt ikke gør. Hvis man får 200 gram grøntsager i det varme måltid, tæller det for 2, og hvis man fx får ½ tomat + to stykker rød peber og nogle vindruer til frokost (så det tilsammen er ca. 100 g) kan det tilsammen tælle for 1.

Tæller juice stadigvæk kun som 1 ud af de 6 om dagen?

Ja, juice tæller kun med som 1, uanset hvor meget og hvilken slags man drikker. Under produktion af juice fjernes dele af frugten eller grøntsagerne ved forarbejdning, og derfor er der risiko for, at der ikke er samme effekt af juice som af hele frugter og grøntsager. Der er ikke publiceret væsentligt ny litteratur, der belyser sammenhængen mellem indtaget af juice og risiko for sygdom. Der er derfor ikke belæg for at ændre på de eksisterende anbefalinger. Anbefalingen om, at juice kun tæller som 1 portion skyldes, at sukkerindholdet i juice er højt, og at man derfor skal være opmærksom på energiindholdet, da man nemt kan drikke så meget juice, at man tager på. Juicen kan også tage pladsen for anden mad. Endelig tilgodeser rådet også, at det er vigtigt at variere indtaget mellem frugter og grøntsager.

Er anbefalingen ens for tørret frugt og frisk frugt?

Nej, anbefalingen er forskellig for tørret frugt og frisk frugt. De befolkningsundersøgelser, der er foretaget, som bruges til at beskrive sammenhængen mellem kostindtaget og risiko for sygdom, har typisk grupperet tørret frugt sammen med friske frugter. Sammenhængen mellem indtag af tørret frugt og risiko for sygdom er derfor ikke tilstrækkeligt dokumenteret. Når der er forskel på anbefalingen, skyldes dette, at tørret frugt har et energi- og sukkerindhold, som typisk er 5-6 gange højere end indholdet i frisk frugt. Man skal derfor være opmærksom på, at et stort indtag af tørret frugt kan medføre et øget energiindtag. Hvad angår mængden, bør tørret frugt derfor spises med måde for at undgå en vægtøgning. Som følge deraf, og som følge af ønsket om variation, anbefales at tørret frugt kun tæller med som 1 portion, uanset hvor meget man spiser. En portion tørret frugt modsvare ca. ½ dl eller 30 gram.

Tæller nødder med i de 600 gram?

Ja, ubehandlede nødder kan tælle med og kan indgå i anbefalingen om 6 om dagen. Flere befolkningsundersøgelser og interventionsundersøgelser har vist, at indtaget af nødder er forbundet med en beskyttende effekt på udviklingen af sygdom, herunder specielt hjerte-kar-sygdom. I befolkningsundersøgelser ses en gunstig effekt ofte ved et daglig indtag af nødder, mens der i interventionsundersøgelser typisk ses en gavnlig effekt ved et daglig indtag på mellem 30-50 gram. Med ubehandlede nødder menes nødder (og mandler), der er usaltede og ikke olierede, dog ikke kokosnødder. Kokosnødder har en anden fedtsyresammensætning end nødder i øvrigt og har ikke indgået i de pågældende undersøgelser. Nødder har et højt fedtindhold (ca. 60%), og man

skal være opmærksom på, at et stort indtag af nødder kan medføre et øget energiindtag. Hvad angår mængden, bør nødder derfor spises med måde og bør erstatte andre fødevarer for at undgå en vægtøgning. Som følge deraf, og som følge af ønsket om variation, anbefales det, at nødder kun tæller med som 1 portion, uanset hvor meget man spiser. En portion nødder modsvarer ca. 30 gram.

Er der enkelte frugter eller grøntsager, som er specielt sunde?

Det vides ikke med sikkerhed. Sammenhængen mellem indtaget af henholdsvis frugt, grøntsager eller undergrupper af frugt og grøntsager og risikoen for sygdom er ikke tilstrækkeligt belyst. Flere befolkningsundersøgelser har indenfor de seneste år forsøgt at beskrive sammenhængen for enkelte fødevarer eller fødevaregrupper, men antallet af undersøgelser er endnu lavt. En stor del af befolkningsundersøgelserne er desuden baseret på kostdata, hvor en sådan detaljeringsgrad ikke er mulig eller optimal. Derfor anbefales det stadigvæk at spise en varieret kost med et varieret indtag af frugt og grøntsager.

Der er dog grund til at fremhæve, at hvis kosten skal leve op til anbefalingerne for kostfiber, så må en større del end i dag bestå af de grove grøntsager. Beregninger der har taget udgangspunkt i kostundersøgelserdata og næringsstofanbefalingerne samt kostrådene viser, at hvis halvdelen af den anbefalede mængde cerealier består af fuldkornsprodukter, og halvdelen af den anbefalede mængde frugt og grøntsager består af grøntsager, så skal mindst halvdelen af grøntsagerne høre til typen af grove grøntsager.

Hvor vigtigt er det at variere indtaget af frugt og grøntsager?

Variation er formodentlig meget vigtig. Der findes mange forskellige frugter og grøntsager, og de indeholder alle forskellige mængder af unikke indholdsstoffer, som formodes at være gavnlige i forhold til forebyggelse af sygdom. En stor variation i indtaget af frugt og grøntsager og nogenlunde ligelig fordeling mellem frugt og grøntsager er derfor den bedste gardering for en nedsat sygdomsrisiko.

Hvorfor tæller kartofler ikke med, er kartofler ikke sunde?

Kartofler tæller netop ikke med i de 6 om dagen, fordi det fortsat bør anbefales, at der spises mange kartofler i form af kogte eller bagte kartofler. Kartofler indeholder flere vigtige vitaminer og mineraler og bidrager til indtaget af kostfiber, samtidig med at fedtindholdet er lavt. De undersøgelser, som anbefalingen for frugt og grøntsager bygger på, har i stor udstrækning omhandlet lande, hvor der ikke spises kartofler i det omfang man gør i Danmark. I nogle undersøgelser indgår kartofler slet ikke, og i andre er indtaget forholdsvis lavt. Den effekt der er set af et højt indtag af frugt og grøntsager bygger således på et varieret indtag af frugt og grøntsager og ikke på, at op mod halvdelen udgøres af kartofler. Det er desuden sådan, at de varme retter, som spises i Danmark, ofte sammensættes så enten kartofler, ris eller pasta indgår, samtidig med grøntsager og kød og evt. sovs. Der kan ikke opnås den samme ernæringsmæssige balance i måltidet, hvis kartoflerne skiftes ud med grøntsager alene. I de danske kostråd fra 2005 anbefales det at spise kartofler – gerne 4 gange om ugen eller mere OG derudover frugt og grønt, svarende til 6 om dagen. Kostrådet gælder ikke pommes frites og kartoffelchips, fordi den form for kartoffelprodukter har et højt fedtindhold.

Kan man spise 6 om dagen, når man har allergi overfor frugt og grøntsager?

Langt de fleste danskere med allergi over for frugt og grøntsager kan spise frugter og grøntsager, der er varmebehandlede. Det kræver mere fantasi og omtanke. Det friske æble må skiftes ud med fx æblegrød eller ovnbagte æbler. Man må også tænke i alternativer. Råkostsalat af gulerødder og æbler duer heller ikke, men kan fx erstattes af råkostsalat af kål og citrusfrugter.

Hvis jeg ikke kan tåle æbler, pærer, ferskner og kirsebær, kan jeg så ikke bare spise figen, mango og papaja i stedet?

Man kan godt prøve at udskifte de hjemlige frugter med eksotiske, men start med en lille smule, det er nemlig muligt, at du også reagerer på de eksotiske frugter.

Kan smoothies erstatte frugt?

Der er ikke noget videnskabeligt grundlag for at vurdere, om 'flydende' frugt i form af smoothies har samme sundhedsmæssige virkninger som hel frugt. Smoothies er ikke et veldefineret produkt, men består af blendet frugt tilsat lidt sukker, honning eller lignende, samt juice, vand, mælk eller evt. is. Den blandede frugt er dermed fortyndet, og situationen ligner dermed den, der er gældende for frugtjuice. Det bedste råd er derfor at følge kostrådet om at spise varieret og højest erstatte en af de 6 om dagen med en smoothie eller en juice.

Laver man en hjemmelavet smoothie med hele frugter, bør der ikke være tvivl, om hvor meget frugt den indeholder. I sådan en situation kan en smoothie sidestilles med grød o.l. og kan tælle den mængde frugt, som den reelt indeholder – men husk variationen!

11 Referencer

Adebawo O, Salau B, Ezima E, Oyefuga O, Ajani E, Idowu G, Famodu A & Osilesi O (2006) Fruits and vegetables moderate lipid cardiovascular risk factor in hypertensive patients. *Lipids Health Dis* **5**, 14.

Al Janobi AA, Mithen RF, Gasper AV, Shaw PN, Middleton RJ, Ortori CA & Barrett DA (2006) Quantitative measurement of sulforaphane, iberin and their mercapturic acid pathway metabolites in human plasma and urine using liquid chromatography-tandem electrospray ionisation mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **844**, 223-234.

Albert CM, Gaziano JM, Willett WC & Manson JE (2002) Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* **162**, 1382-1387.

Alder R, Lookinland S, Berry JA & Williams M (2003) A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *J Am Acad Nurse Pract* **15**, 120-129.

Allen NE, Sauvaget C, Roddam AW, Appleby P, Nagano J, Suzuki G, Key TJ & Koyama K (2004) A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. *Cancer Causes Control* **15**, 911-920.

Almendingen K, Brevik A, Nymoen DA, Hilmarsen HT, Andresen PA, Andersen LF & Vatn M (2005) Modulation of COX-2 expression in peripheral blood cells by increased intake of fruit and vegetables? *Eur J Clin Nutr* **59**, 597-602.

Ames BN, Profet M & Gold LS (1990) Dietary pesticides (99.99% all natural). *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 7777-7781.

Anderson JW & Major AW (2002) Pulses and lipaemia, short- and long-term effect: potential in the prevention of cardiovascular disease. *Br J Nutr* **88 Suppl 3**, S263-S271.

Andersson H & Gry J (2004) *Phenylhydrazines in the cultivated mushroom (Agaricus bisporus) – occurrence, biological properties, risk assessment and recommendations* no. 558: Nordic Council of Ministers.

Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, *et al.* (2003) Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* **289**, 2083-2093.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, *et al.* (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* **336**, 1117-1124.

Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE & Svetkey LP (2004) The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* **27**, 340-347.

Astrup A, Andersen NL, Stender S, Trolle E (2005) *Kostrådene 2005*. Søborg, Danmark: Danmarks fødevareforskning og Ernæringsrådet.

Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, *et al.* (2006) Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* **295**, 643-654.

Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A, de la Fuente AC & Martinez JA (2006a) Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition* **22**, 504-511.

Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA & Martinez-Gonzalez MA (2007) Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obesity (Silver Spring)* **15**, 107-116.

Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Gomez-Gracia E, Martinez JA, Pajares RM & Martinez-Gonzalez MA (2006b) Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr* **83**, 362-370.

Bingham SA, Day NE, Luben R, *et al.* (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* **361**, 1496-1501.

Bolhaar ST, van de Weg WE, van RR, *et al.* (2005a) In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* **116**, 1080-1086.

Bolhaar ST, Zuidmeer L, Ma Y, Ferreira F, Bruijnzeel-Koomen CA, Hoffmann-Sommergruber K, van RR & Knulst AC (2005b) A mutant of the major apple allergen, Mal d 1, demonstrating hypo-allergenicity in the target organ by double-blind placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* **35**, 1638-1644.

Brehler R, Theissen U, Mohr C & Luger T (1997) "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* **52**, 404-410.

Briviba K, Schnabele K, Rechkemmer G & Bub A (2004) Supplementation of a diet low in carotenoids with tomato or carrot juice does not affect lipid peroxidation in plasma and feces of healthy men. *J Nutr* **134**, 1081-1083.

Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Schuurman CR, Verhagen H, van den BH, Kok FJ & van Poppel G (2000) Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* **130**, 1578-1583.

Broekmans WM, Klopping-Ketelaars WA, Kluft C, van den BH, Kok FJ & van Poppel G (2001) Fruit and vegetables and cardiovascular risk profile: a diet controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* **55**, 636-642.

Bub A, Barth S, Watzl B, Briviba K, Herbert BM, Luhrmann PM, Neuhauser-Berthold M & Rechkemmer G (2002) Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in R-allele-carrier but not in QQ homozygous elderly subjects on a tomato-rich diet. *Eur J Nutr* **41**, 237-243.

Bub A, Barth SW, Watzl B, Briviba K & Rechkemmer G (2005) Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. *Br J Nutr* **93**, 291-297.

Bub A, Watzl B, Abrahamse L, Delincee H, Adam S, Wever J, Muller H & Rechkemmer G (2000) Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J Nutr* **130**, 2200-2206.

Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR & Criswell LA (2003) Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol* **157**, 345-354.

Chen G, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Maranci V, Redd JN, Klurfeld DM & Djuric Z (2004) Effects of low-fat and/or high-fruit-and-vegetable diets on plasma levels of 8-isoprostane-F2alpha in the Nutrition and Breast Health study. *Nutr Cancer* **50**, 155-160.

Chen L, Bowen PE, Berzy D, Aryee F, Stacewicz-Sapuntzakis M & Riley RE (1999) Diet modification affects DNA oxidative damage in healthy humans. *Free Radic Biol Med* **26**, 695-703.

Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC & Hankinson SE (2004) Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* **122**, 883-892.

Christen WG, Liu S, Schaumburg DA & Buring JE (2005) Fruit and vegetable intake and the risk of cataract in women. *Am J Clin Nutr* **81**, 1417-1422.

Conceicao de OM, Sichieri R & Sanchez MA (2003) Weight loss associated with a daily intake of three apples or three pears among overweight women. *Nutrition* **19**, 253-256.

Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC & Larson EB (2006) Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med* **119**, 751-759.

Dauchet L, Amouyel P & Dallongeville J (2005) Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* **65**, 1193-1197.

Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S & Dallongeville J (2006) Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* **136**, 2588-2593.

Dauchet L, Ferrieres J, Arveiler D, *et al.* (2004) Frequency of fruit and vegetable consumption and coronary heart disease in France and Northern Ireland: the PRIME study. *Br J Nutr* **92**, 963-972.

Djuric Z, Poore KM, Depper JB, Uhley VE, Lababidi S, Covington C, Klurfeld DM, Simon MS, Kucuk O & Heilbrun LK (2002) Methods to increase fruit and vegetable intake with and without a decrease in fat intake: compliance and effects on body weight in the nutrition and breast health study. *Nutr Cancer* **43**, 141-151.

Dragsted LO, Krath B, Ravn-Haren G, Vogel UB, Vinggaard AM, Jensen PB, Loft S, Rasmussen SE, Sandstrom B & Pedersen A (2006) Biological effects of fruit and vegetables. *Proceedings of the Nutrition Society* **65**, 61-67.

Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, *et al.* (2004) The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *American Journal of Clinical Nutrition* **79**, 1060-1072.

Dragsted LO, Ravn-Haren G, Hansen M, Kall M, Breinholt V, Jakobsen J & Rasmussen SE (2005) Effect of changes in fruit and vegetable intake on plasma antioxidant defenses in humans - Reply. *American Journal of Clinical Nutrition* **81**, 532-534.

Drapeau V, Despres JP, Bouchard C, Allard L, Fournier G, Leblanc C & Tremblay A (2004) Modifications in food-group consumption are related to long-term body-weight changes. *Am J Clin Nutr* **80**, 29-37.

Epstein LH, Gordy CC, Raynor HA, Beddome M, Kilanowski CK & Paluch R (2001) Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obes Res* **9**, 171-178.

Etminan M, Takkouche B & Caamano-Isorna F (2004) The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**, 340-345.

Fagt S, Matthiessen J, Biloft-Jensen A, Groth M, Christensen T, Hinsch H, Hartkopp H, Trolle E, Lyhne N & Møller A (2004) *Udviklingen i danskernes kost 1985-2001 med fokus på sukker og alkohol samt motivation og barrierer for sund livsstil*. Søborg, Danmark: Danmarks Fødevare- og veterinærforskning.

Faith MS, Dennison BA, Edmunds LS & Stratton HH (2006) Fruit juice intake predicts increased adiposity gain in children from low-income families: weight status-by-environment interaction. *Pediatrics* **118**, 2066-2075.

Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, *et al.* (2006) Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* **118**, 481-488.

Field AE, Gillman MW, Rosner B, Rockett HR & Colditz GA (2003) Association between fruit and vegetable intake and change in body mass index among a large sample of children and adolescents in the United States. *Int J Obes Relat Metab Disord* **27**, 821-826.

Freese R (2006) Markers of oxidative DNA damage in human interventions with fruit and berries. *Nutr Cancer* **54**, 143-147.

Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, Aro A & Mutanen M (2002a) High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* **76**, 950-960.

Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, Aro A & Mutanen M (2002b) High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* **76**, 950-960.

- Freese R, Vaarala O, Turpeinen AM & Mutanen M (2004) No difference in platelet activation or inflammation markers after diets rich or poor in vegetables, berries and apple in healthy subjects. *European Journal of Nutrition* **43**, 175-182.
- Fromberg A, Larsen E, Hartkopp H, Larsen J, Grandy K, Jørgensen K, Rasmussen P, Cederberg T & Christensen T (2005) *Chemical contaminants. Food monitoring 1998-2003. Part 1*. Søborg, Denmark: Danish Veterinary and Food Administration.
- Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC & Hu FB (2004) Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med* **164**, 2235-2240.
- Gasper AV, Al Janobi A, Smith JA, Bacon JR, Fortun P, Atherton C, Taylor MA, Hawkey CJ, Barrett DA & Mithen RF (2005) Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli. *Am J Clin Nutr* **82**, 1283-1291.
- Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW & Helzlsouer KJ (2004) Fruit, vegetable, and antioxidant intake and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in a community-dwelling population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* **160**, 1223-1233.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ & Willett WC (2003) A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 1403-1409.
- Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, *et al.* (2006) Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* **118**, 2559-2566.
- Gormley TR, Kevany J, Egan JP & McFarlane R (1977) Effect of apples on serum cholesterol levels in humans. *Ir J Fd Sci Technol* **1**, 117-128.
- Haerens L, Deforche B, Maes L, Stevens V, Cardon G & De B, I (2006) Body mass effects of a physical activity and healthy food intervention in middle schools. *Obesity (Silver Spring)* **14**, 847-854.
- Halkjær J, Sørensen TIA, Tjønneland A, Togo P, Holst C & Heitmann BL (2004) Food and drinking patterns as predictors of 6-year BMI-adjusted changes in waist circumference. *Br J Nutr* **92**, 735-748.
- Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Stampfer MJ & Hu FB (2006) Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* **83**, 284-290.
- Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK & Malling HJ (2004) Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* **48**, 441-448.
- He FJ, Nowson CA & MacGregor GA (2006) Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* **367**, 320-326.
- He K, Hu FB, Colditz GA, Manson JE, Willett WC & Liu S (2004) Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *Int J Obes Relat Metab Disord* **28**, 1569-1574.

Heitmann BL (1999) Forekomst og udvikling af overvægt og fedme blandt voksne danskere i alderen 30-60 år. *Ugeskr læger* **161**, 4380-4384.

Herrmann M, Taban-Shomal O, Hubner U, Bohm M & Herrmann W (2006) A review of homocysteine and heart failure. *Eur J Heart Fail* **8**, 571-576.

Holick CN, De V, I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M & Michaud DS (2005) Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control* **16**, 1135-1145.

Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, *et al.* (2006a) Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* **295**, 39-49.

Howard BV, Van HL, Hsia J, *et al.* (2006b) Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* **295**, 655-666.

Hughes R, Pollock JR & Bingham S (2002) Effect of vegetables, tea, and soy on endogenous N-nitrosation, fecal ammonia, and fecal water genotoxicity during a high red meat diet in humans. *Nutr Cancer* **42**, 70-77.

Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, Colditz GA, Rosner B, Spiegelman D & Willett WC (2004) Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* **96**, 1577-1584.

Hung HC, Merchant A, Willett W, Ascherio A, Rosner BA, Rimm E & Joshipura KJ (2003) The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease. *Epidemiology* **14**, 659-665.

Hyson D, Studebaker-Hallman D, Davis DA & Gershwin ME (2000) Apple juice consumption reduces plasma low-density lipoprotein oxidation in healthy men and women. *J Medicin Food* **3**, 159-166.

IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies (2003) *Fruit and Vegetables*, IARC Handbooks of Cancer Prevention ed., vol. 8. Lyon: IARC Press.

Informall Database (2007) Food Allergy Info. <http://www.foodallergens.info/>.

Isolaure E, Huurre A, Salminen S & Impivaara O (2004) The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* **34**, 1007-1010.

Jansen M & van de Vijver L (2004) *Fruit and Vegetables in Chronic Disease Prevention, Second Update*. TNO Nutrition & Food Research, Zeist, The Netherlands: Publisher Holland Produce Promotion, Zoetermeer, The Netherlands.

Jenab M, Ferrari P, Slimani N, *et al.* (2004) Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**, 1595-1603.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC & Hu FB (2002) Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* **288**, 2554-2560.

John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS & Neil HA (2002) Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* **359**, 1969-1974.

Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE & Sørensen HT (2003) Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* **78**, 57-64.

Jorgensen ME, Glumer C, Bjerregaard P, Gyntelberg F, Jorgensen T & Borch-Johnsen K (2003) Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* **27**, 1507-1515.

Judd PA & Truswell AS (1985) The hypocholesterolaemic effects of pectins in rats. *Br J Nutr* **53**, 409-425.

Kang JH, Ascherio A & Grodstein F (2005) Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol* **57**, 713-720.

Kasum CM, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K & Folsom AR (2002) Dietary risk factors for upper aerodigestive tract cancers. *Int J Cancer* **99**, 267-272.

Kensler TW, Chen JG, Egner PA, *et al.* (2005) Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2605-2613.

Key TJ, Allen N, Appleby P, *et al.* (2004) Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* **109**, 119-124.

Kiefer I, Prock P, Lawrence C, Wise J, Bieger W, Bayer P, Rathmanner T, Kunze M & Rieder A (2004) Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. *J Am Coll Nutr* **23**, 205-211.

Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED & Hayes RB (2006) A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**, 92-98.

Kjøller M & Rasmussen N (2002) Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 -og udviklingen siden 1987. *Statens Institut for Folkesundhedsvidenskab, København*.

Ko SH, Choi SW, Ye SK, Cho BL, Kim HS & Chung MH (2005) Comparison of the antioxidant activities of nine different fruits in human plasma. *J Med Food* **8**, 41-46.

Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S & Tsugane S (2002) Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* **102**, 39-44.

- Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Liu S, Jacobs DR, Jr., Spiegelman D, Willett W & Rimm E (2004) Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr* **80**, 1237-1245.
- Kojima M, Wakai K, Tamakoshi K, *et al.* (2004) Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr Cancer* **50**, 23-32.
- Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, *et al.* (2005) Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2160-2167.
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW & Van der Schouw YT (2005) Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* **81**, 189-195.
- Lampe JW, Chen C, Li S, Prunty J, Grate MT, Meehan DE, Barale KV, Dightman DA, Feng Z & Potter JD (2000) Modulation of human glutathione S-transferases by botanically defined vegetable diets. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **9**, 787-793.
- Lampe JW, Li SS, Potter JD & King IB (2002) Serum beta-glucuronidase activity is inversely associated with plant-food intakes in humans. *J Nutr* **132**, 1341-1344.
- Larsson SC, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L & Wolk A (2006) Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**, 301-305.
- Larsson SC, Holmberg L & Wolk A (2004) Fruit and vegetable consumption in relation to ovarian cancer incidence: the Swedish Mammography Cohort. *Br J Cancer* **90**, 2167-2170.
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Rexrode KM, Liu S, Manson JE, Lee IM & Buring JE (2005) Dietary intakes of fruit, vegetables, and fiber, and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women (United States). *Cancer Causes Control* **16**, 225-233.
- Liu S, Serdula M, Janket SJ, Cook NR, Sesso HD, Willett WC, Manson JE & Buring JE (2004a) A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **27**, 2993-2996.
- Liu Y, Sobue T, Otani T & Tsugane S (2004b) Vegetables, fruit consumption and risk of lung cancer among middle-aged Japanese men and women: JPHC study. *Cancer Causes Control* **15**, 349-357.
- Lunet N, Lacerda-Vieira A & Barros H (2005) Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* **53**, 1-10.
- Lüthy J, Brauchli J, Zweifel U, Schmid P & Schlatter C (1984) *Borago officinalis* L. und *Pulmonaria officinalis*. *L Pharm Acta Helv* **59**, 242-246.
- Lyhne N, Christensen T, Groth M, *et al.* (2005) *Danskernes kostvaner 2000-2002 Hovedresultater*. Søborg, Danmark: Danmarks Fødevareforskning.
- Madsen C (2005) Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc* **64**, 413-417.

- Mahalko JR, Sandstead HH, Johnson LK, Inman LF, Milne DB, Warner RC & Haunz EA (1984a) Effect of consuming fiber from corn bran, soy hulls, or apple powder on glucose tolerance and plasma lipids in type II diabetes. *Am J Clin Nutr* **39**, 25-34.
- Mahalko JR, Sandstead HH, Johnson LK, Inman LF, Milne DB, Warner RC & Haunz EA (1984b) Effect of consuming fiber from corn bran, soy hulls, or apple powder on glucose tolerance and plasma lipids in type II diabetes. *Am J Clin Nutr* **39**, 25-34.
- Mai V, Flood A, Peters U, Lacey JV, Jr., Schairer C & Schatzkin A (2003) Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int J Epidemiol* **32**, 234-239.
- Malaveille C, Fiorini L, Bianchini M, Davico L, Bertinetti S, Allegro G, Hautefeuille A, Sacerdote C & Vineis P (2004) Randomized controlled trial of dietary intervention: association between level of urinary phenolics and anti-mutagenicity. *Mutat Res* **561**, 83-90.
- Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Zavras A & Joshipura K (2006) Prospective study of fruits and vegetables and risk of oral premalignant lesions in men. *Am J Epidemiol* **164**, 556-566.
- Maskarinec G, Chan CL, Meng L, Franke AA & Cooney RV (1999) Exploring the feasibility and effects of a high-fruit and -vegetable diet in healthy women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8**, 919-924.
- Maynard M, Gunnell D, Emmett P, Frankel S & Davey SG (2003) Fruit, vegetables, and antioxidants in childhood and risk of adult cancer: the Boyd Orr cohort. *J Epidemiol Community Health* **57**, 218-225.
- Mayne PD, McGill AR, Gormley TR, Tomkin GH, Julian TR & Omoore RR (1982) The Effect of Apple Fiber on Diabetic Control and Plasma-Lipids. *Irish Journal of Medical Science* **151**, 36-41.
- McCullough ML, Robertson AS, Chao A, Jacobs EJ, Stampfer MJ, Jacobs DR, Diver WR, Calle EE & Thun MJ (2003) A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. *Cancer Causes Control* **14**, 959-970.
- Mee KA & Gee DL (1997) Apple fiber and gum arabic lowers total and low-density lipoprotein cholesterol levels in men with mild hypercholesterolemia. *J Am Diet Assoc* **97**, 422-424.
- Mensink RP, Aro A, Den HE, German JB, Griffin BA, ten Meer HU, Mutanen M, Pannemans D & Stahl W (2003) PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular diseases. *Eur J Nutr* **42 Suppl 1**, I6-27.
- Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J & Albanes D (2002) Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer* **87**, 960-965.
- Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, *et al.* (2004) Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* **108**, 269-276.

Misikangas M, Freese R, Turpeinen AM & Mutanen M (2001) High linoleic acid, low vegetable, and high oleic acid, high vegetable diets affect platelet activation similarly in healthy women and men. *J Nutr* **131**, 1700-1705.

Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglus ML & Nakagawa H (2004) Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol* **159**, 572-580.

Moller P, Vogel U, Pedersen A, Dragsted LO, Sandstrom B & Loft S (2003) No effect of 600 grams fruit and vegetables per day on oxidative DNA damage and repair in healthy nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 1016-1022.

Mommers M, Schouten LJ, Goldbohm RA & van den Brandt PA (2005) Consumption of vegetables and fruits and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* **104**, 1512-1519.

Montonen J, Jarvinen R, Heliovaara M, Reunanen A, Aromaa A & Knekt P (2005a) Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* **59**, 441-448.

Montonen J, Knekt P, Harkanen T, Jarvinen R, Heliovaara M, Aromaa A & Reunanen A (2005b) Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* **161**, 219-227.

Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL & Wilson RS (2006) Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* **67**, 1370-1376.

Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W & Jerling JC (2005) A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* **135**, 2082-2089.

Nantz MP, Rowe CA, Nieves C, Jr. & Percival SS (2006) Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *J Nutr* **136**, 2606-2610.

Nelson JL, Bernstein PS, Schmidt MC, Von Tress MS & Askew EW (2003) Dietary modification and moderate antioxidant supplementation differentially affect serum carotenoids, antioxidant levels and markers of oxidative stress in older humans. *J Nutr* **133**, 3117-3123.

Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB & Goodman GE (2003) Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 350-358.

Newby PK, Peterson KE, Berkey CS, Leppert J, Willett WC & Colditz GA (2003) Dietary composition and weight change among low-income preschool children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **157**, 759-764.

Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N & Yoshimura T (2002) Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer* **87**, 37-42.

Nja F, Nystad W, Lodrup Carlsen KC, Hetlevik O & Carlsen KH (2005) Effects of early intake of fruit or vegetables in relation to later asthma and allergic sensitization in school-age children. *Acta Paediatr* **94**, 147-154.

Nooyens AC, Visscher TL, Schuit AJ, van Rossum CT, Verschuren WM, van MW & Seidell JC (2005) Effects of retirement on lifestyle in relation to changes in weight and waist circumference in Dutch men: a prospective study. *Public Health Nutr* **8**, 1266-1274.

Nourai M, Pietinen P, Kamangar F, Dawsey SM, Abnet CC, Albanes D, Virtamo J & Taylor PR (2005) Fruits, vegetables, and antioxidants and risk of gastric cancer among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2087-2092.

Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, *et al.* (2001) Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* **74**, 80-89.

Olsen A, Stripp C, Christense J, Thomsen BL, Overvad K & Tjønneland A (2005) Re: Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* **97**, 1307-1308.

Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S & Olsen JH (2003) Fruits and vegetables intake differentially affects estrogen receptor negative and positive breast cancer incidence rates. *J Nutr* **133**, 2342-2347.

Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG & Bindslev-Jensen C (2005a) The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* **60**, 218-225.

Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A & Bindslev-Jensen C (2005b) The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* **16**, 567-573.

Ovesen L, Lyhne N, Dragsted O, Godtfredsen J, Haraldsdóttir J, Stender S, Sølling K, Tjønneland A & Trolle E (2002) *Frugt, grønt og helbred. Opdatering af vidensgrundlaget*. Fødevaredirektoratet.

Peters U, Sinha R, Chatterjee N, *et al.* (2003) Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* **361**, 1491-1495.

Petersen TA, Rasmussen S & Madsen M (2002) [BMI of Danish school children measured during the periods 1986/1987--1996/1997 compared to Danish measurement in 1971/1972]. *Ugeskr læger* **164**, 5006-5010.

Pfeiffer R, McShane L, Wargovich M, Burt R, Kikendall W, Lawson M, Lanza E & Schatzkin A (2003) The effect of a low-fat, high fiber, fruit and vegetable intervention on rectal mucosal proliferation. *Cancer* **98**, 1161-1168.

Pirich C, Schmid P, Pidlich J & Sinzinger H (1992) [Lowering cholesterol with Anticholest--a high fiber guar-apple pectin drink]. *Wien Klin Wochenschr* **104**, 314-316.

Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, *et al.* (2006) Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* **295**, 629-642.

- Rashidkhani B, Lindblad P & Wolk A (2005) Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer* **113**, 451-455.
- Ravn-Haren G, Dragsted LO, Pedersen A & Sandstrom B (2001) Effects of fruit and vegetable consumption on total antioxidant capacity of fasting and postprandial plasma samples. In *Biologically-active phytochemicals in food*, pp. 396-400 [W Pfannhauser, GR Fenwick, and S Khokharpp, editors]. London: Royal Society of Chemistry.
- Riboli E & Norat T (2003) Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* **78**, 559S-569S.
- Riso P, Brusamolino A, Martinetti A & Porrini M (2006) Effect of a Tomato Drink Intervention on Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 Serum Levels in Healthy Subjects. *Nutr Cancer* **55**, 157-162.
- Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, Venho B, Vanharanta M, Mursu J & Salonen JT (2003) Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *J Nutr* **133**, 199-204.
- Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P, Jr., Cia P & Alda JO (2002) Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* **132**, 1900-1902.
- Roberts WG, Gordon MH & Walker AF (2003) Effects of enhanced consumption of fruit and vegetables on plasma antioxidant status and oxidative resistance of LDL in smokers supplemented with fish oil. *European Journal of Clinical Nutrition* **57**, 1303-1310.
- Rodriguez MC, Parra MD, Marques-Lopes I, De Morentin BE, Gonzalez A & Martinez JA (2005) Effects of two energy-restricted diets containing different fruit amounts on body weight loss and macronutrient oxidation. *Plant Foods Hum Nutr* **60**, 219-224.
- Rolls BJ, Ello-Martin JA & Tohill BC (2004) What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? *Nutr Rev* **62**, 1-17.
- Rona R, Keil T, Summers C, *et al.* (2007) The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Allergy Clin Immunol* **(in press)**.
- Sable-Amplis R, Sicart R & Agid R (1983) Further studies on the cholesterol-lowering effect of apple in human. Biochemical mechanisms involved. *Nutrition research* **3**, 325-328.
- Samman S, Sivarajah G, Man JC, Ahmad ZI, Petocz P & Caterson ID (2003) A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. *J Nutr* **133**, 2188-2193.
- Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granado F & Martin A (2004) Consumption of high-pressurized vegetable soup increases plasma vitamin C and decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in healthy humans. *J Nutr* **134**, 3021-3025.

- Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granado F & Martin A (2006) Mediterranean vegetable soup consumption increases plasma vitamin C and decreases F-2-isoprostanes, prostaglandin E-2 and monocyte chemotactic protein-1 in healthy humans. *Journal of Nutritional Biochemistry* **17**, 183-189.
- Sato Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ogawa K, Kurashima K, Kuriyama S, Hozawa A, Nishino Y, Shibuya D & Tsuji I (2005) Fruit and vegetable consumption and risk of colorectal cancer in Japan: The Miyagi Cohort Study. *Public Health Nutr* **8**, 309-314.
- Sauvaget C, Nagano J, Allen N & Kodama K (2003) Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* **34**, 2355-2360.
- Schulz M, Kroke A, Liese AD, Hoffmann K, Bergmann MM & Boeing H (2002) Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr* **132**, 1335-1340.
- Schulz M, Lahmann PH, Boeing H, *et al.* (2005) Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2531-2535.
- Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA & Hu FB (2005) Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* **82**, 675-684.
- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC & Hu FB (2004) Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* **292**, 927-934.
- Smith-Warner SA, Elmer PJ, Tharp TM, Fosdick L, Randall B, Gross M, Wood J & Potter JD (2000) Increasing vegetable and fruit intake: randomized intervention and monitoring in an at-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **9**, 307-317.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, *et al.* (2003) Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* **107**, 1001-1011.
- Spiegel SA & Foulk D (2006) Reducing overweight through a multidisciplinary school-based intervention. *Obesity (Silver Spring)* **14**, 88-96.
- Statens Institut for Folkesundhed (2006) Ugens tal. www.si-folkesundhed.dk.
- Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Jr. & Rosamond WD (2007) Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* **115**, 188-195.
- Steffen LM, Jacobs DR, Jr., Stevens J, Shahar E, Carithers T & Folsom AR (2003) Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* **78**, 383-390.

- Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van HL, Gross MD & Jacobs DR, Jr. (2005) Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* **82**, 1169-1177.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J & Albanes D (2002) Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* **155**, 783-792.
- Sundhedsstyrelsen (2005) Cancerregisteret 2001 (foreløbige tal fra 2002-2003). *Nye tal fra Sundhedsstyrelsen* **9**.
- Sundhedsstyrelsen (2007).
http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Planer_Indsatser/Diabetes.aspx.
- Talaska G, Al Zoughool M, Malaveille C, *et al.* (2006) Randomized controlled trial: effects of diet on DNA damage in heavy smokers. *Mutagenesis* **21**, 179-183.
- Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Campbell K, Cabrera G & Baur LA (2006) Soft drink consumption and excess weight gain in Australian school students: results from the Nepean study. *Int J Obes (Lond)* **30**, 1091-1093.
- Thompson HJ, Heimendinger J, Diker A, O'Neill C, Haegele A, Meinecke B, Wolfe P, Sedlacek S, Zhu Z & Jiang W (2006) Dietary botanical diversity affects the reduction of oxidative biomarkers in women due to high vegetable and fruit intake. *J Nutr* **136**, 2207-2212.
- Thompson HJ, Heimendinger J, Gillette C, Sedlacek SM, Haegele A, O'Neill C & Wolfe P (2005a) In vivo investigation of changes in biomarkers of oxidative stress induced by plant food rich diets. *J Agric Food Chem* **53**, 6126-6132.
- Thompson HJ, Heimendinger J, Haegele A, Sedlacek SM, Gillette C, O'Neill C, Wolfe P & Conry C (1999) Effect of increased vegetable and fruit consumption on markers of oxidative cellular damage. *Carcinogenesis* **20**, 2261-2266.
- Thompson HJ, Heimendinger J, Sedlacek S, Haegele A, Diker A, O'Neill C, Meinecke B, Wolfe P, Zhu Z & Jiang W (2005b) 8-Isoprostane F2alpha excretion is reduced in women by increased vegetable and fruit intake. *Am J Clin Nutr* **82**, 768-776.
- Thomson CA, Rock CL, Giuliano AR, Newton TR, Cui H, Reid PM, Green TL & Alberts DS (2004) Longitudinal changes in body weight and body composition among women previously treated for breast cancer consuming a high-vegetable, fruit and fiber, low-fat diet. *Eur J Nutr*, 1-8.
- Trolle E, Fagt S & Ovesen L (1998) *Frugt og grøntsager. Anbefalinger for indtag*. no. 244. Søborg, Danmark: Veterinær- og Fødevaredirektoratet.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC & Giovannucci EL (2006) Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* **119**, 760-767.
- Tsubono Y, Otani T, Kobayashi M, Yamamoto S, Sobue T & Tsugane S (2005) No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer* **92**, 1782-1784.

Tucker KL, Hallfrisch J, Qiao N, Muller D, Andres R & Fleg JL (2005) The combination of high fruit and vegetable and low saturated fat intakes is more protective against mortality in aging men than is either alone: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Nutr* **135**, 556-561.

van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ & Hu FB (2002) Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* **136**, 201-209.

van den Berg R, van Vliet T, Broekmans WM, Cnubben NH, Vaes WH, Roza L, Haenen GR, Bast A & van den Berg H (2001) A vegetable/fruit concentrate with high antioxidant capacity has no effect on biomarkers of antioxidant status in male smokers. *J Nutr* **131**, 1714-1722.

van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeny LA, Goldbohm RA & van den Brandt PA (2005) Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. *Int J Cancer* **117**, 648-654.

van Doorn MB, Espirito Santo SM, Meijer P, *et al.* (2006) Effect of garlic powder on C-reactive protein and plasma lipids in overweight and smoking subjects. *Am J Clin Nutr* **84**, 1324-1329.

van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, *et al.* (2005) Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* **293**, 183-193.

Verhagen H, Aruoma OI, van Delft JH, Dragsted LO, Ferguson LR, Knasmüller S, Pool-Zobel BL, Poulsen HE, Williamson G & Yannai S (2003) The 10 basic requirements for a scientific paper reporting antioxidant, antimutagenic or anticarcinogenic potential of test substances in in vitro experiments and animal studies in vivo. *Food Chem Toxicol* **41**, 603-610.

Vogel U, Møller P, Dragsted L, Loft S, Pedersen A & Sandström B (2002) Inter-individual variation, seasonal variation and close correlation of OGG1 and ERCC1 mRNA levels in full blood from healthy volunteers. *Carcinogenesis* **23**, 1505-1509.

Wang L, Liu S, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE & Sesso HD (2006) The consumption of lycopene and tomato-based food products is not associated with the risk of type 2 diabetes in women. *J Nutr* **136**, 620-625.

Wark PA, Weijenberg MP, van 't V, van WG, Luchtenborg M, van Muijen GN, de Goeij AF, Goldbohm RA & van den Brandt PA (2005) Fruits, vegetables, and hMLH1 protein-deficient and -proficient colon cancer: The Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1619-1625.

Wedderkopp N, Andersen LB, Hansen HS & Froberg K (2001) [Obesity among children--with particular reference to Danish circumstances]. *Ugeskr laeger* **163**, 2907-2912.

Weikert S, Boeing H, Pischon T, *et al.* (2006) Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* **118**, 3133-3139.

Yang G, Shu XO, Jin F, Zhang X, Li HL, Li Q, Gao YT & Zheng W (2005) Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged and elderly Chinese women. *Am J Clin Nutr* **81**, 1012-1017.

Yeh CC, You SL, Chen CJ & Sung FC (2006) Peanut consumption and reduced risk of colorectal cancer in women: a prospective study in Taiwan. *World J Gastroenterol* **12**, 222-227.

You WC, Brown LM, Zhang L, *et al.* (2006) Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* **98**, 974-983.

Young JF, Dragsted LO, Daneshvar B, Lauridsen ST, Hansen M & Sandstrom B (2000) The effect of grape-skin extract on oxidative status. *Br J Nutr* **84**, 505-513.

Young JF, Dragsted LO, Haraldsdottir J, *et al.* (2002) Green tea extract only affects markers of oxidative status postprandially: lasting antioxidant effect of flavonoid-free diet. *Br J Nutr* **87**, 343-355.

Zhan S & Ho SC (2005) Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* **81**, 397-408.

Zhang L, Gail MH, Wang YQ, Brown LM, Pan KF, Ma JL, Amagase H, You WC & Moslehi R (2006) A randomized factorial study of the effects of long-term garlic and micronutrient supplementation and of 2-wk antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection on serum cholesterol and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* **84**, 912-919.

Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE & Niggemann B (2004) Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* **59**, 338-345.

Fødevareinstituttet
Danmarks Tekniske Universitet
Mørkhøj Bygade 19
2860 Søborg

T: +45 72 34 70 00
F: +45 72 34 70 01
www.food.dtu.dk

ISBN/ISSN: 978-87-92158-12-3